



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0028441
(43) 공개일자 2020년03월16일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 411/14</i> (2006.01) <i>C07D 413/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 417/14</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 413/14</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/5377</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7004080</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년07월13일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년02월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/042128</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/014618
 국제공개일자 2019년01월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/531,951 2017년07월13일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 보드 오브 리전츠 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
 미국 78701 텍사스주 오스틴 웨스트 7번 스트리트 210
 캠퍼트너 코퍼레이션
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 유 타 애비뉴 280 스위트 100</p> <p>(72) 발명자
 디 프란체스코 마리아 에밀리아
 미국 77005 텍사스주 휴스턴 캐롤리나 웨이 2727
 존스 필립
 미국 77005 텍사스주 휴스턴 캐롤리나 웨이 2727
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인코리아나</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 101 항

(54) 발명의 명칭 ATR 키나아제의 헤테로시클릭 저해제

(57) 요약

본 발명의 개시는 암의 치료 또는 예방을 위한 ATR 키나아제의 저해제로서 유용할 수 있는 헤테로시클릭 화합물 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 411/14 (2013.01)

C07D 413/04 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

캐롤 크리스토퍼 로렌스

미국 77004-4114 텍사스주 휴스턴 모슬리 코트
3501

크로스 제이슨 브라이언트

미국 77584 텍사스주 필랜드 모스 레이크 레인
2821

라마스와미 수얌부 케사바 비자얀

미국 77030 텍사스주 휴스턴 커비 드라이브 7550
아파트먼트 924

존슨 마이클 개럿

미국 94114 캘리포니아주 샌프란시스코 클리퍼 스트리트 409

라이블리 사라

미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 이튼 애비뉴
1536

라포인트 데이비드

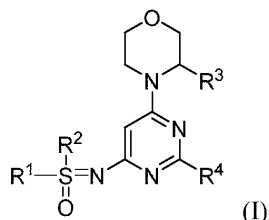
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 유타 애비뉴 280 스위트 100

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조 화학식 (I) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

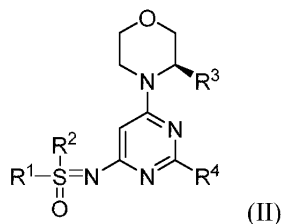
각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^3 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (II) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

R^4 는 C_{5-10} 아릴 또는 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음;

각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R^3 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 5-10 원 헤테로아릴이고 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된

화합물 또는 이의 염.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R^4 가 인돌, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피라진, 피라졸로피라진, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 이미다졸로피리미딘, 피롤로피리다진, 피라졸로피리다진, 및 이미다졸로피리다진으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서, R^4 가 1*H*-피라졸-1-일, 1*H*-피라졸-3-일, 1*H*-피라졸-4-일, 1*H*-이미다졸-1-일, 1*H*-이미다졸-2-일, 1*H*-이미다졸-4-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-4-일, 1*H*-인돌-1-일, 1*H*-인돌-4-일, 1*H*-인다졸-1-일, 1*H*-인다졸-4-일, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일, 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-4-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-4-일, 피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-*a*]피리딘-5-일, 1*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-1-일, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일, 1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일, 및 1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 9

제 6 항에 있어서, R^4 가 피리딘이고 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 10

제 9 항에 있어서, R^4 가 미치환된 피리딘인 화합물 또는 이의 염.

청구항 11

제 9 항에 있어서, R^4 가 피리딘이고 1 개의 R^6 기로 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 12

제 9 항에 있어서, R^4 가 피리딘이고 2 개의 R^6 기로 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^6 이 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^5 가 독립적으로 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 16

제 15 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 17

제 16 항에 있어서, R¹ 및 R²가 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 18

제 17 항에 있어서, R⁴ 가 피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 피롤로[2,3-*c*]피리딘-4-일, 벤조[*d*]이미다졸-1-일로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 19

제 18 항에 있어서, R⁴ 가 1H-벤조[d]이미다졸-1-일 및 피롤로[2,3-b]피리딘-4-일로부터 선택되고, 이들 중 하나는 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, R³ 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R² 가 독립적으로 메틸, 시클로프로필, 및 옥세탄-3-일로 부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 22

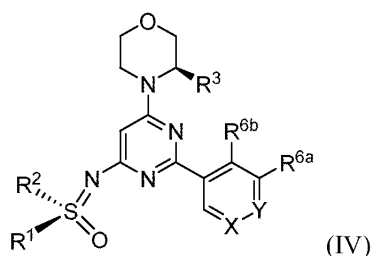
제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 이들이 부착된 황과 함께 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택된 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 티오모르폴린 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

청구항 23

제 22 항에 있어서, R¹ 및 R² 가 이들이 부착된 황과 함께 C(O)R⁸ 및 C(O)OR⁸로부터 선택된 R⁵ 기로 질소 상에서 치환된 티오모르폴린 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (IV) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

X 는 N 및 CR^{6c}로부터 선택되고;

Y 는 N 및 CR^{6d}로부터 선택되고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 환과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되거나,

또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

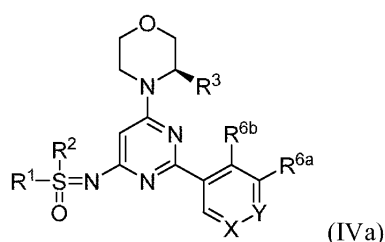
R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 3-7 원 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 25

제 1 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (IVa) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

X 는 N 및 CR^{6c}로부터 선택되고;

Y 는 N 및 CR^{6d}로부터 선택되고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR^{8,9}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR^{8,9}, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR^{8,9}로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되거나,

또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되고;

R⁶ 은 NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되고;

각각의 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C₁₋₃알킬, C₁₋₃할로알킬, 및 C₁₋₃알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 3-7 원 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

각각의 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 26

제 24 항에 있어서, R³ 이 C₁₋₆알킬인 화합물 또는 이의 염.

청구항 27

제 24 항에 있어서, R³ 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 28

제 24 항에 있어서, R^3 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.

청구항 29

제 24 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{6a} 는 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 OR^{11} 로부터 선택되고; 및

R^{6b} 는 H 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 30

제 24 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

X 는 CR^{6c} 이고; 및

Y 는 N 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 31

제 30 항에 있어서, R^{6c} 가 NH_2 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

R^{6a} 가 H 및 OR^{11} 로부터 선택되고; 및

R^{11} 이 C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 염.

청구항 33

제 24 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 시클로프로필, 옥세탄-3-일, 및 메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 34

제 33 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

청구항 35

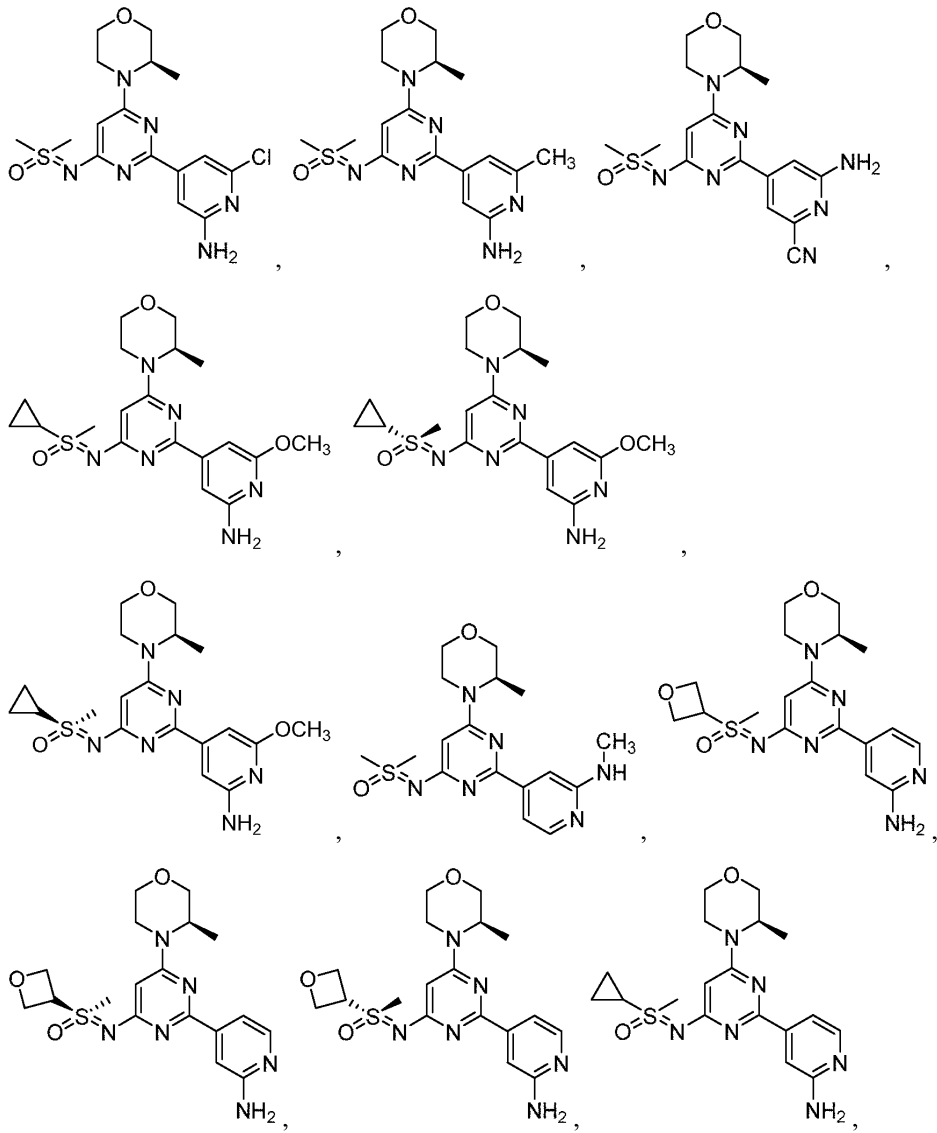
제 33 항에 있어서, R^1 이 메틸이고 R^2 가 시클로프로필인 화합물 또는 이의 염.

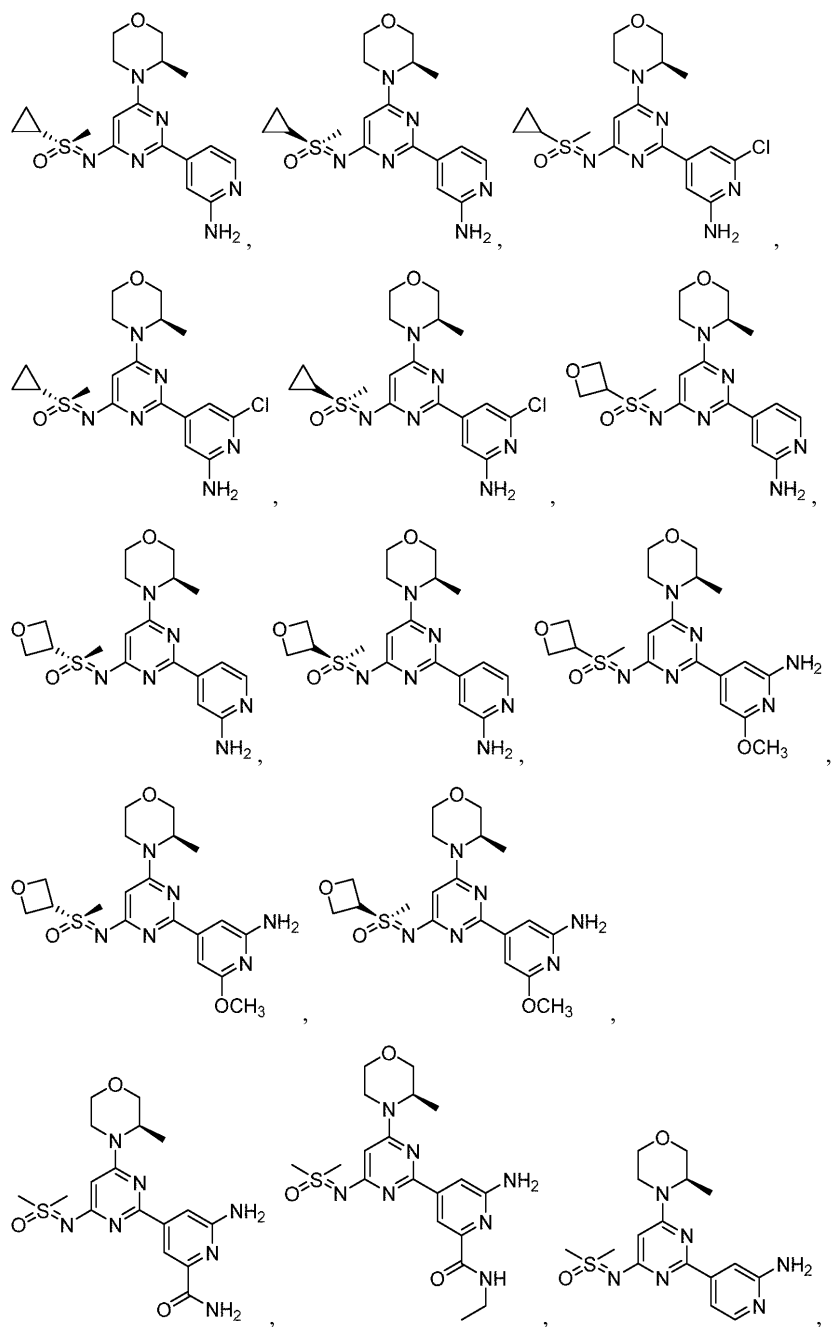
청구항 36

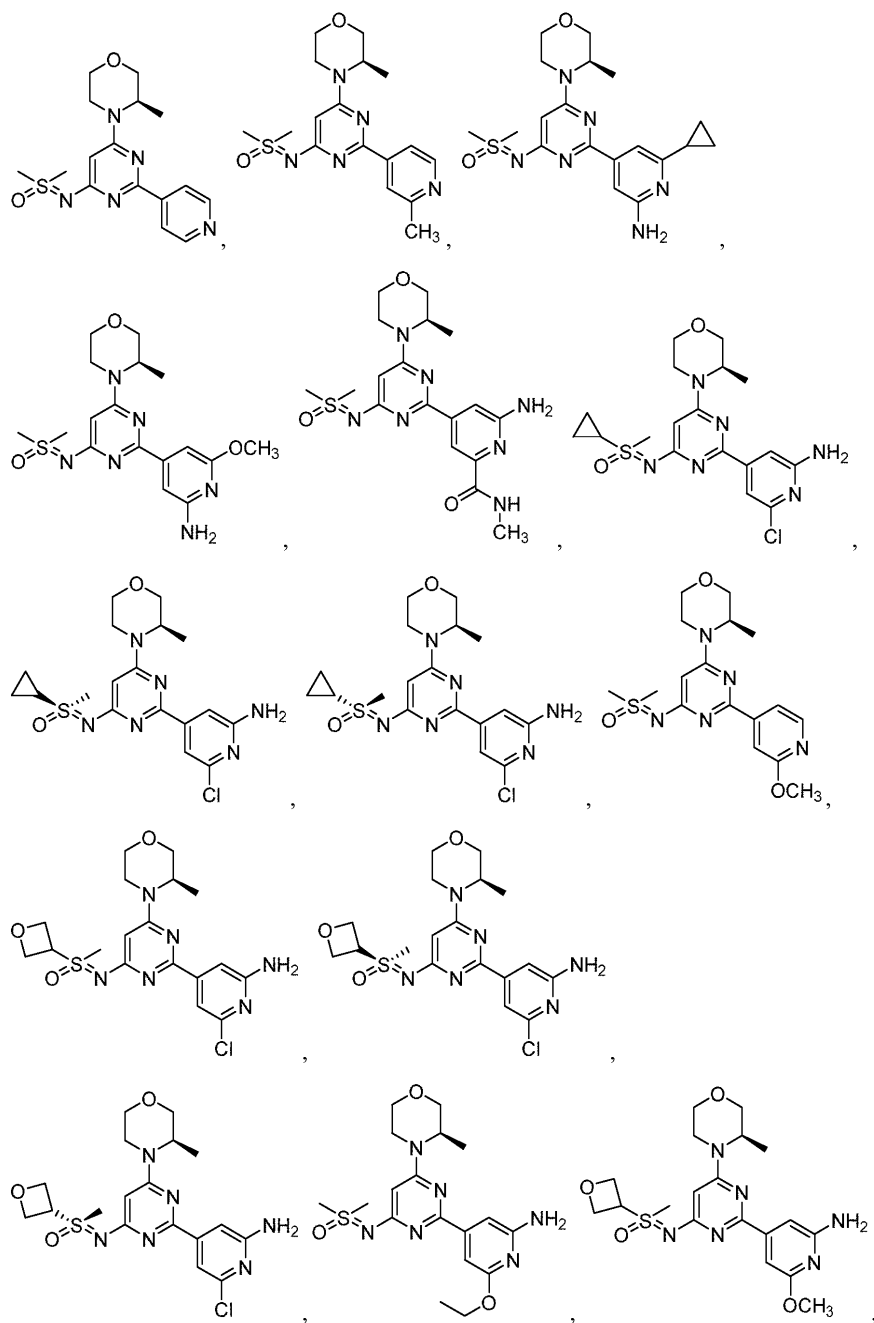
제 33 항에 있어서, R^1 이 시클로프로필이고 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

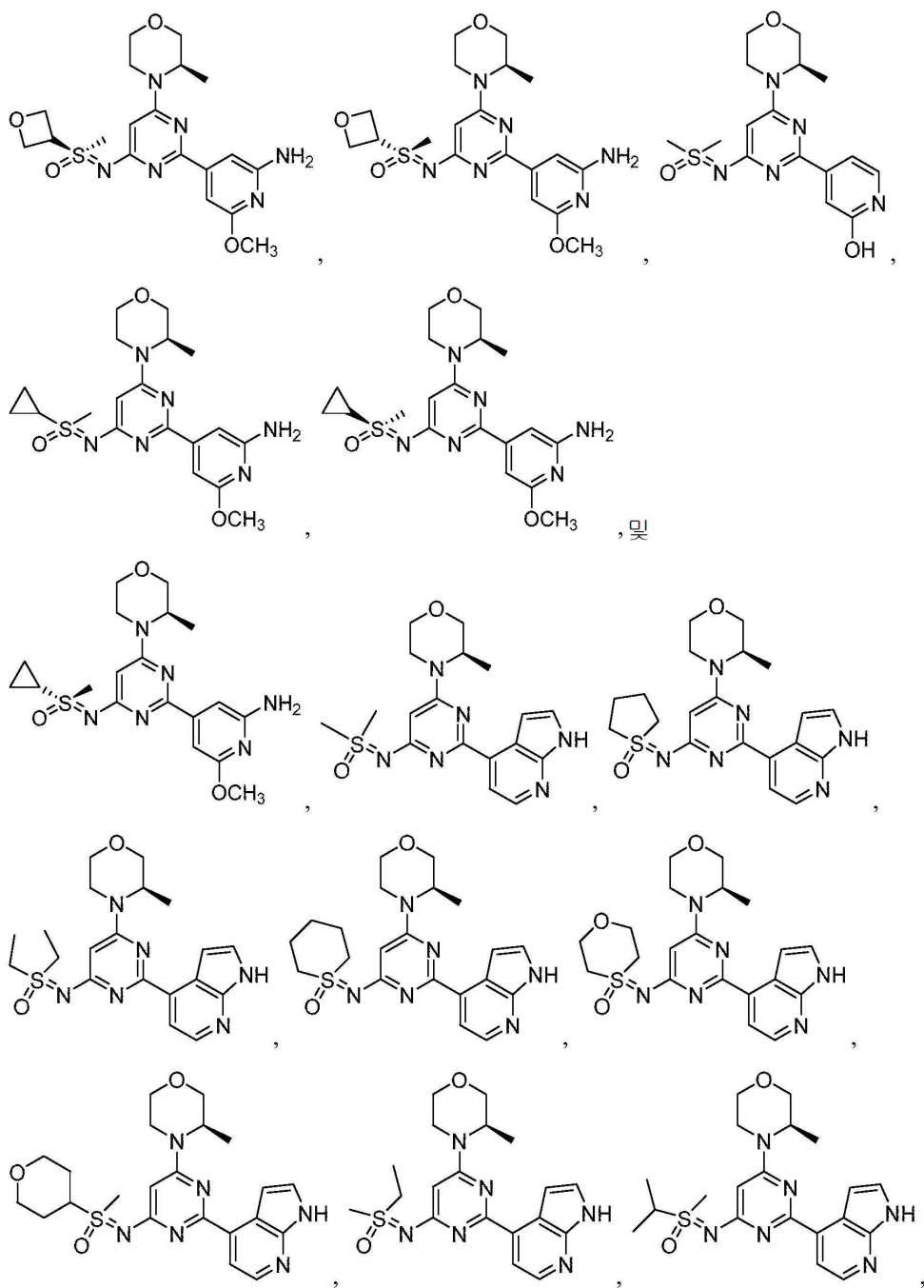
청구항 37

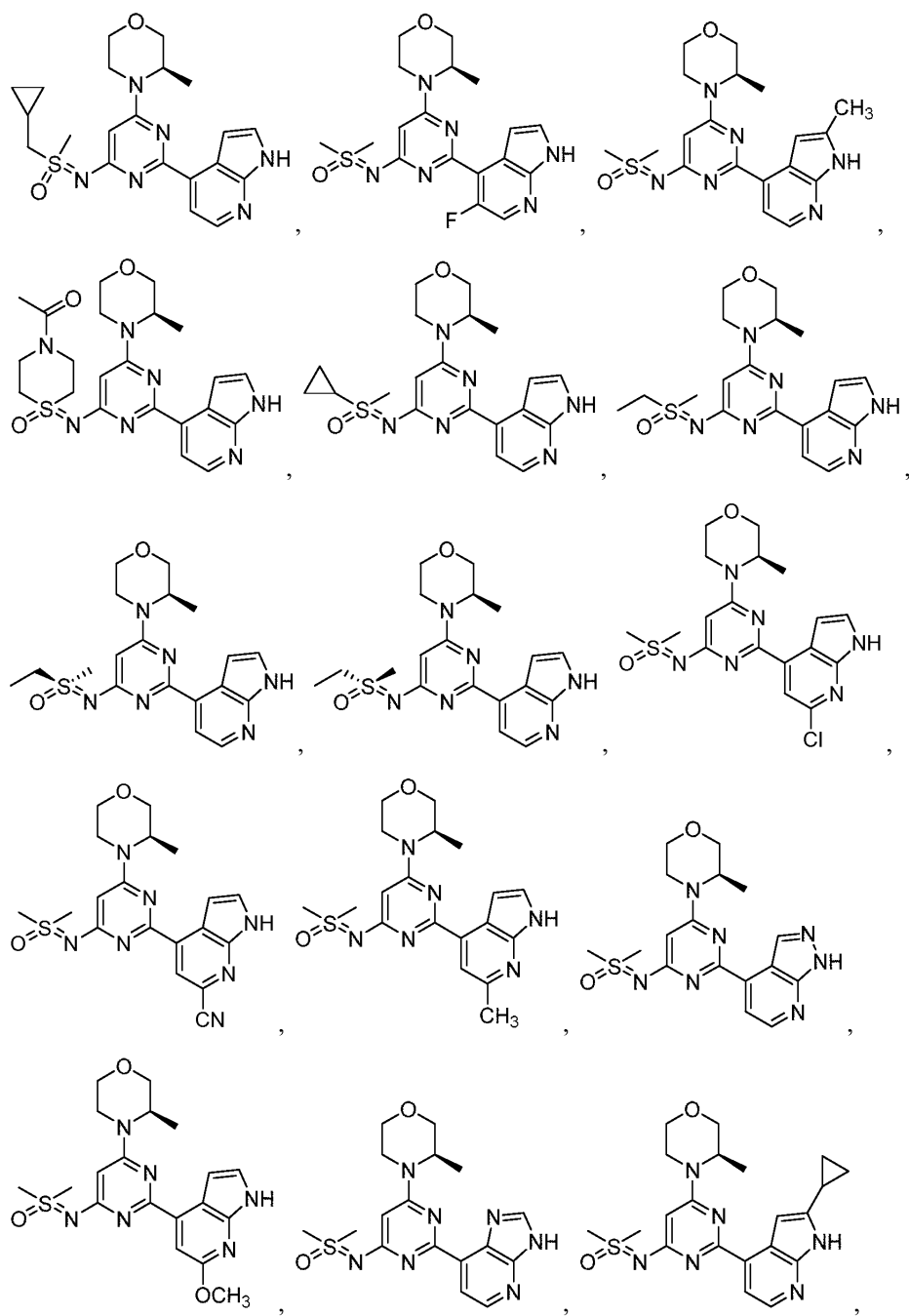
제 24 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

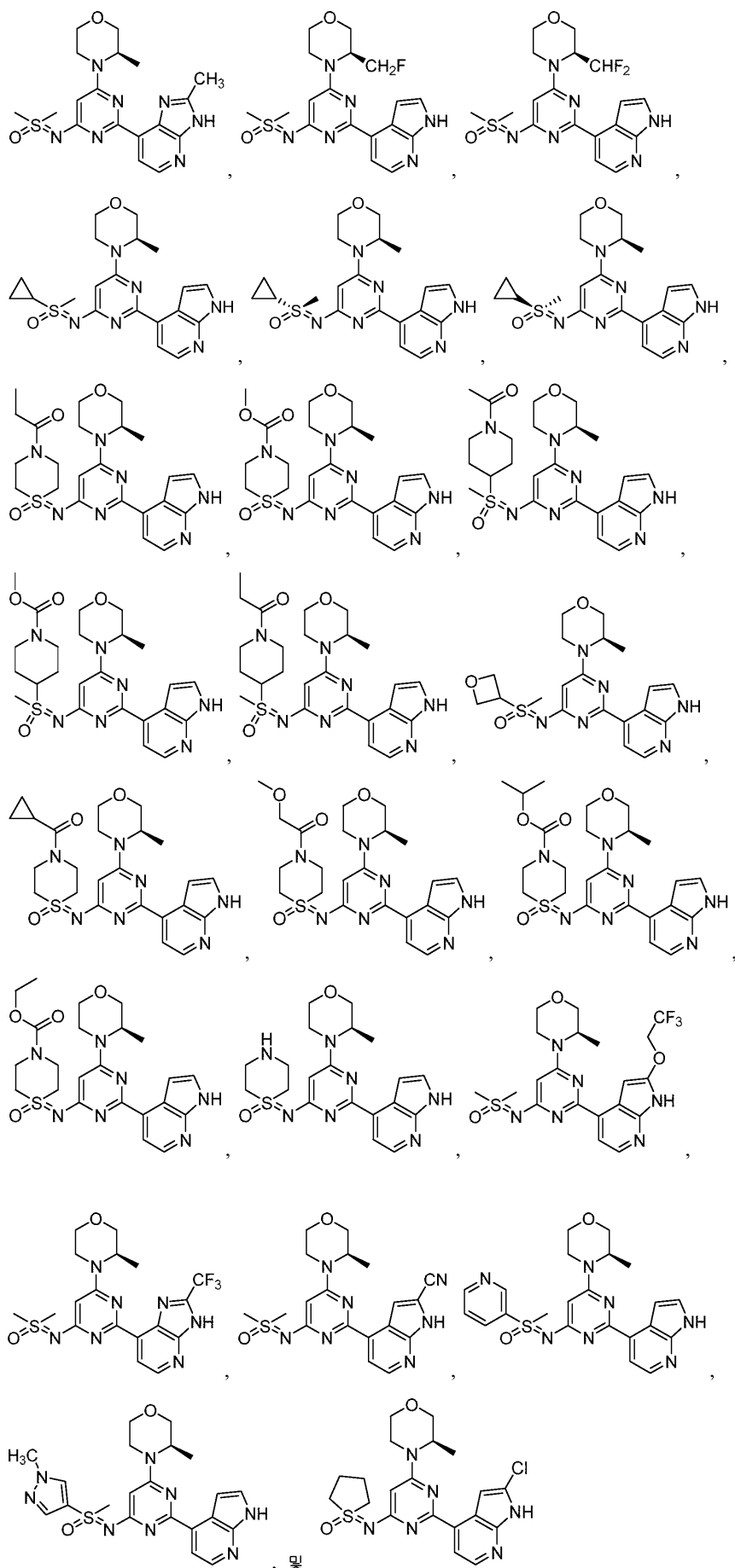






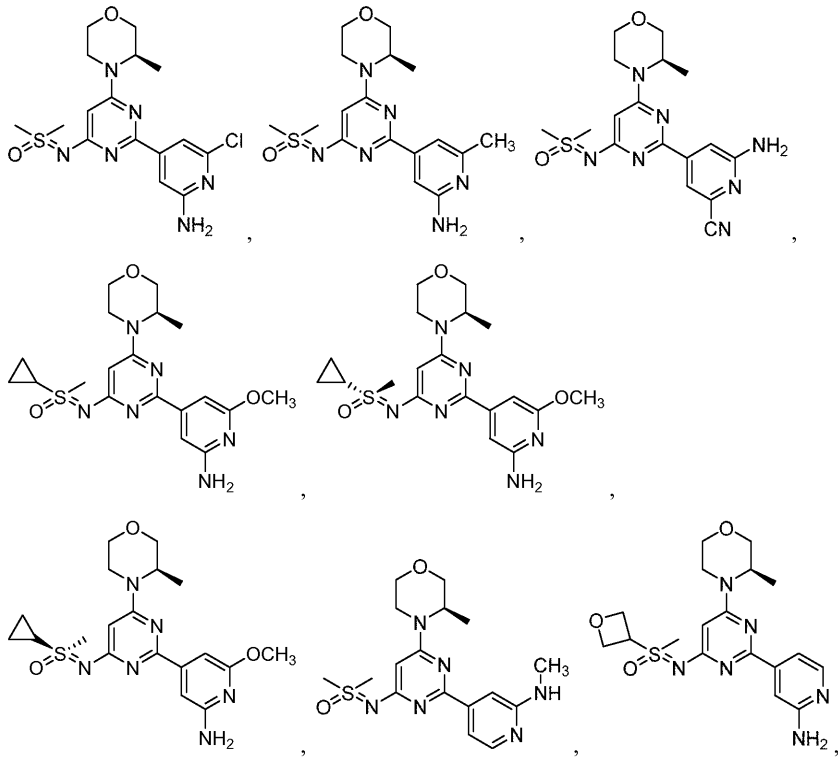


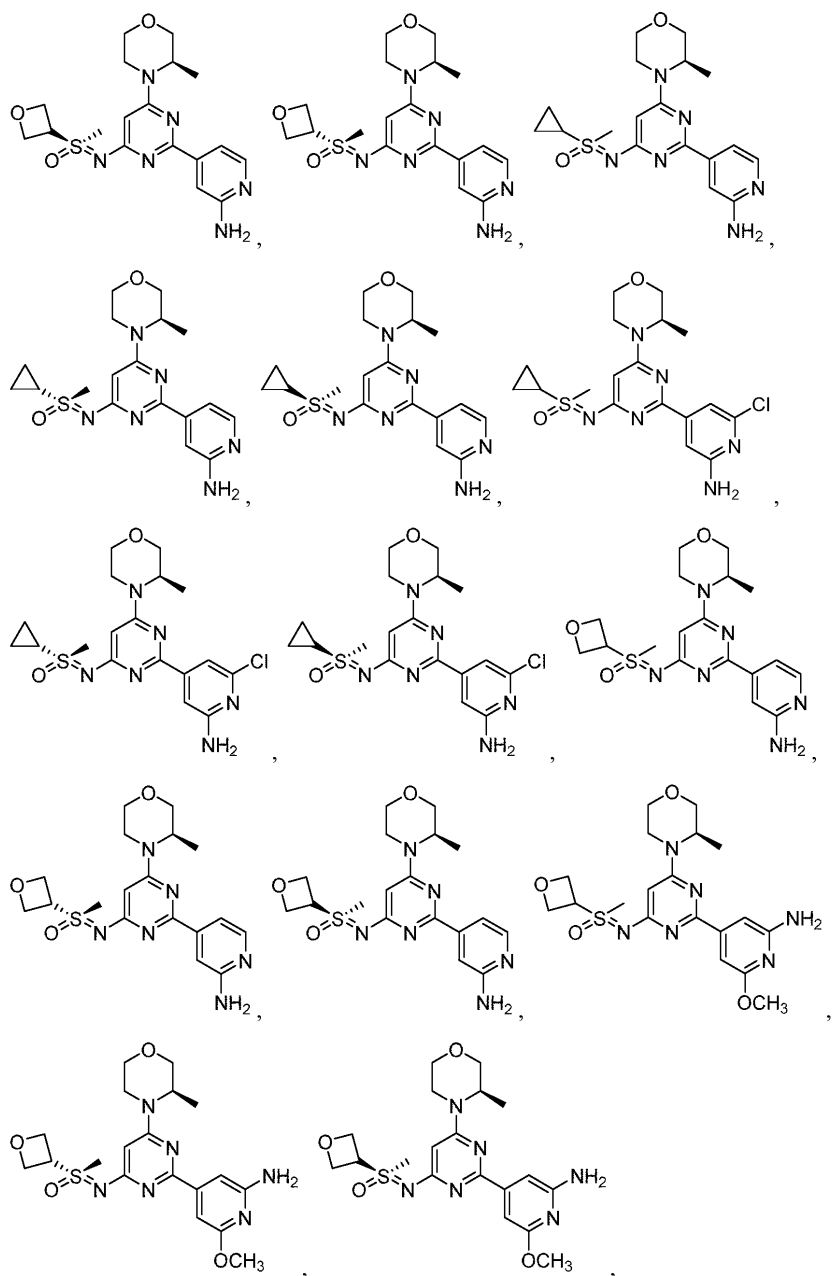


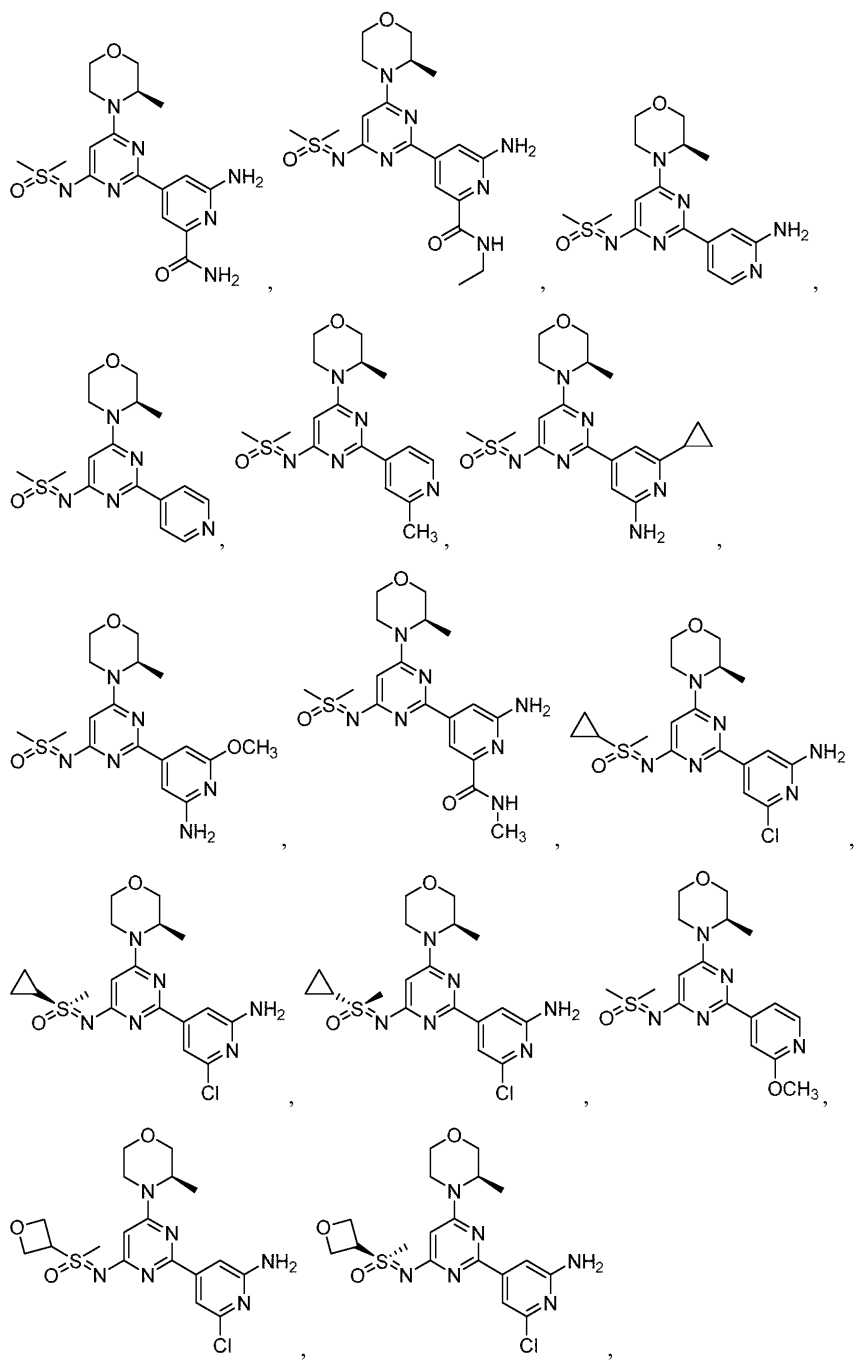


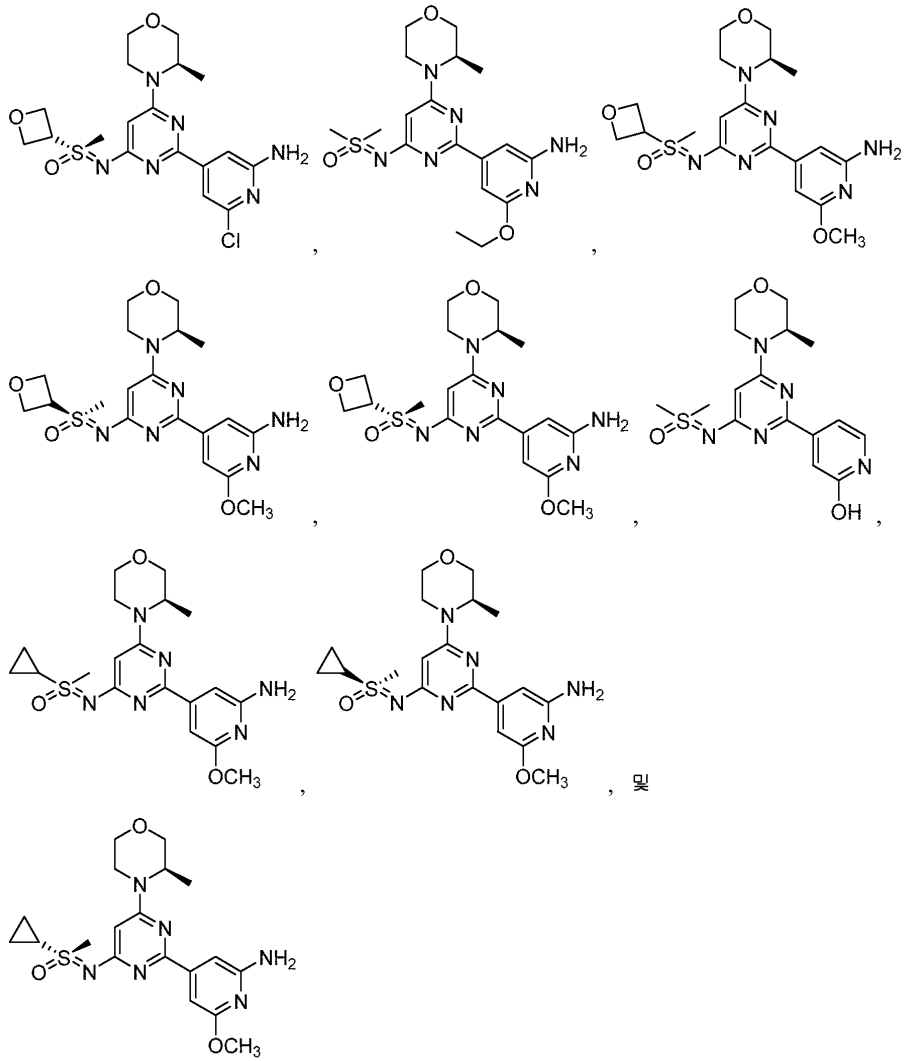
청구항 38

제 29 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:



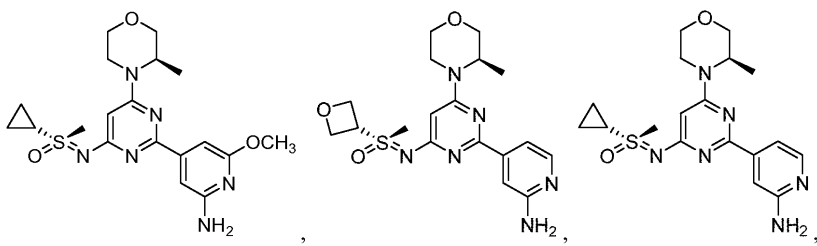


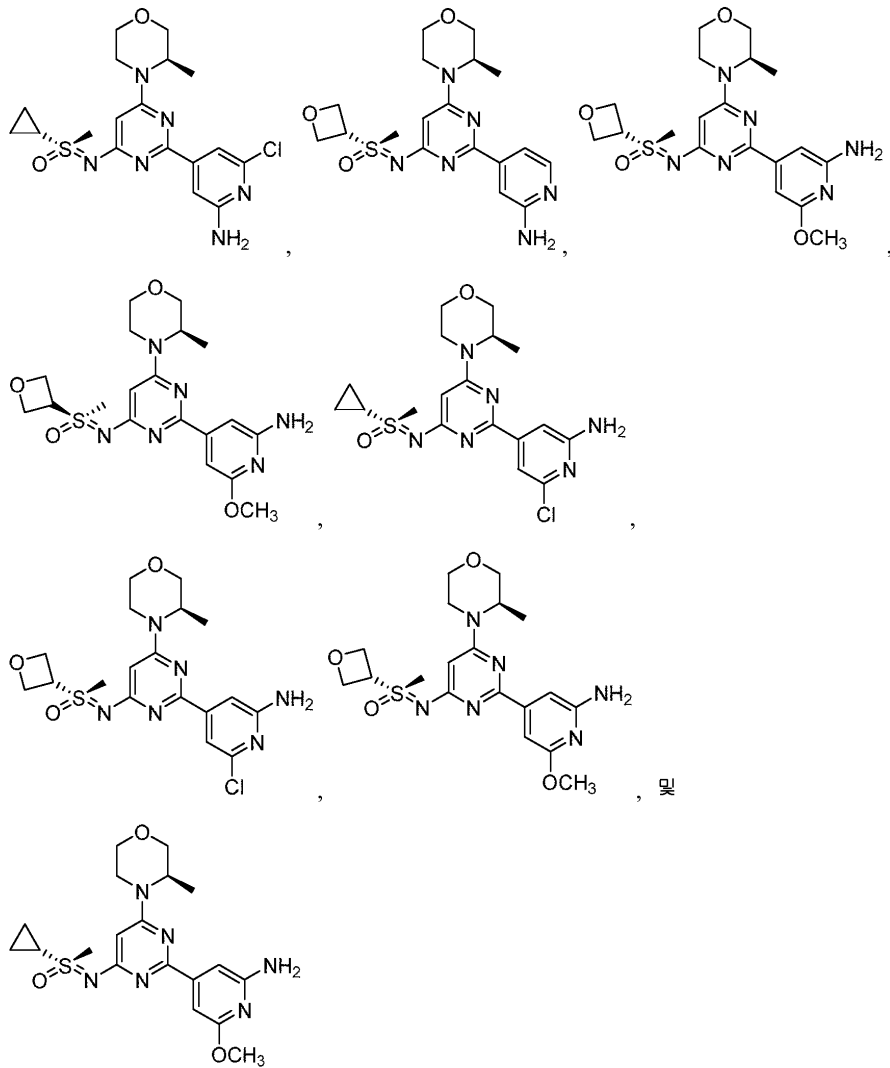




청구항 39

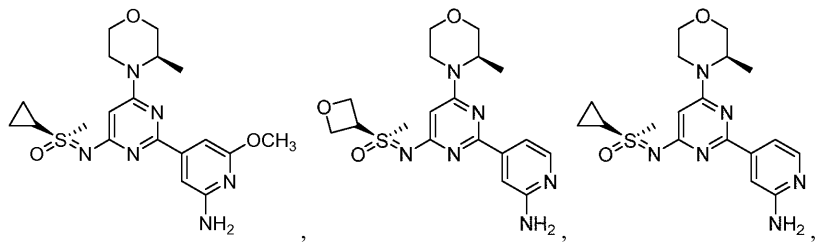
제 29 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

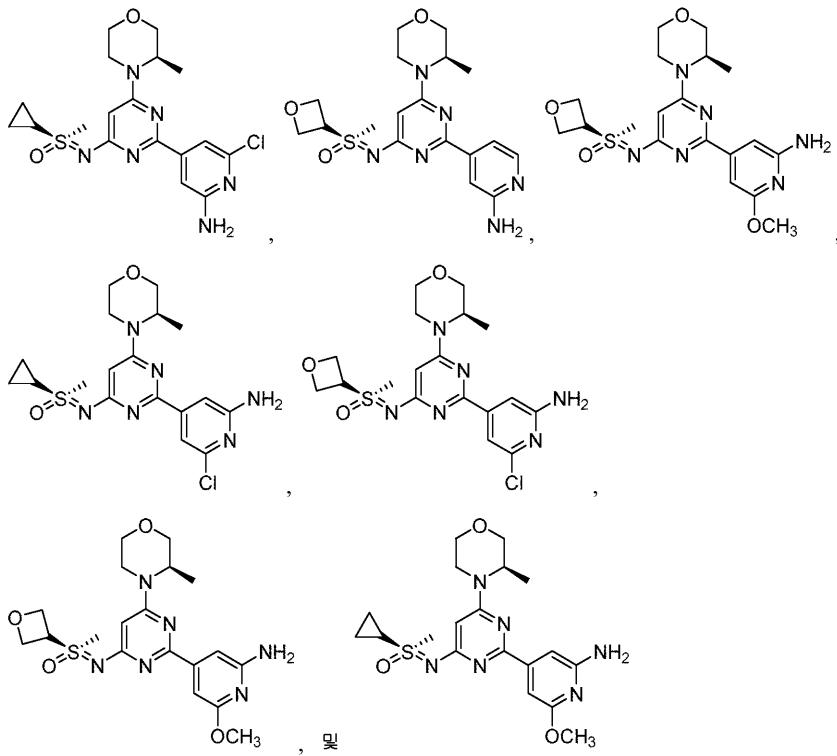




청구항 40

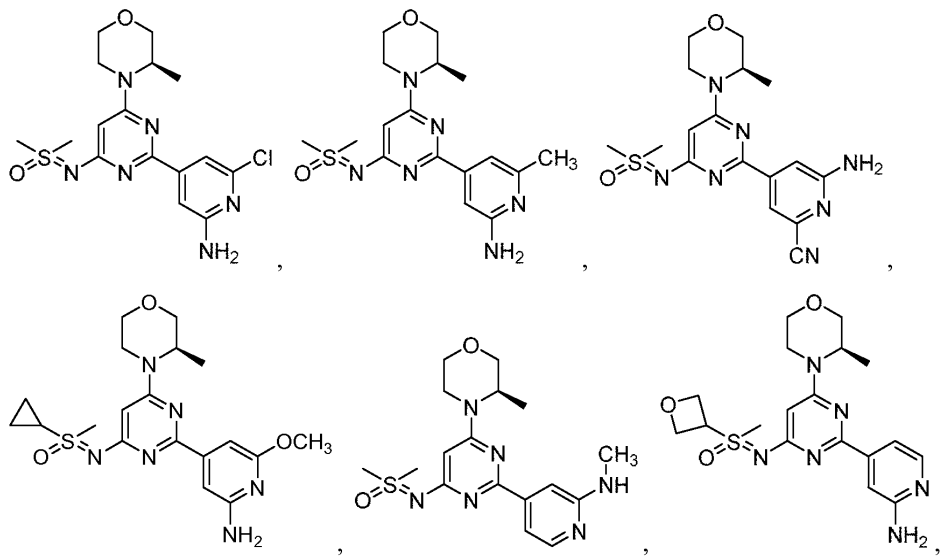
제 29 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

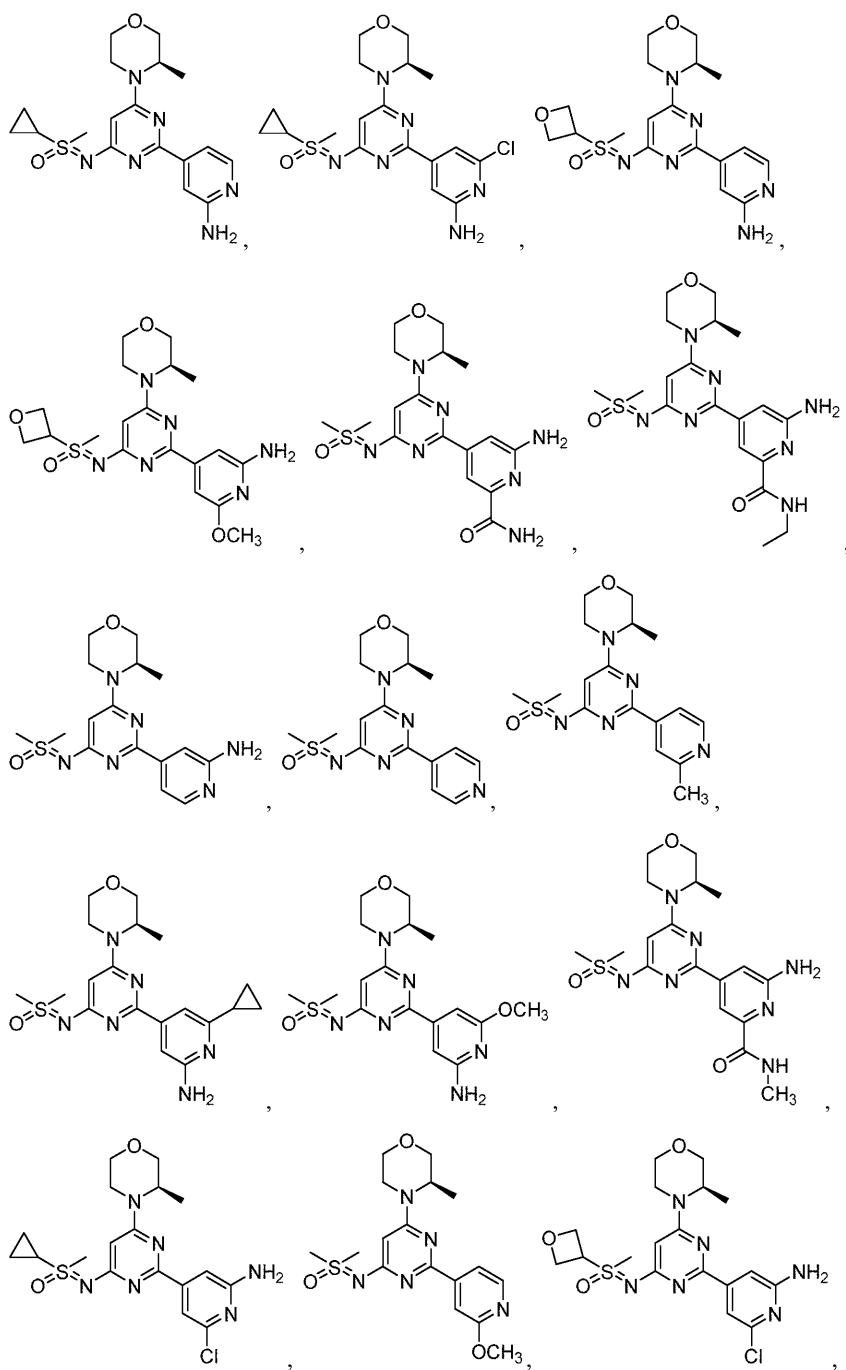


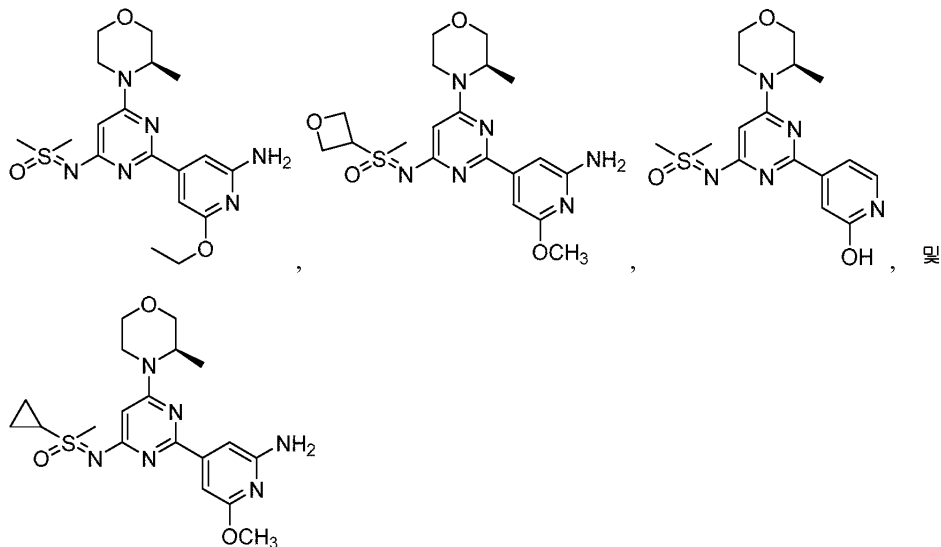


청구항 41

제 25 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

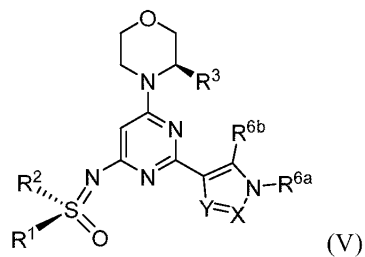






청구항 42

제 1 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (V) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR⁸R⁹, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR⁸R⁹, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR⁸R⁹ 로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR¹¹R¹², 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR¹¹R¹² 로부터 선택되거나,

또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 43

제 31 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피리딜 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

청구항 44

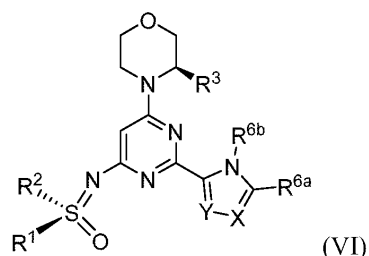
제 31 항에 있어서,

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬로부터 선택되고; 및

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 45

제 1 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (VI) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고;

테로아틸로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 환과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되거나,

또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아틸 고리를 형성하고;

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 46

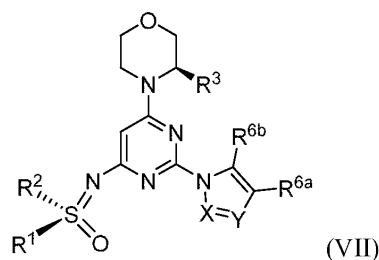
제 34 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피리딜 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

청구항 47

제 35 항에 있어서, 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 48

제 1 항에 있어서, 하기 구조 화학식 (VII) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR^{8,9}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR^{8,9}, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR^{8,9} 로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12} 로부터 선택되거나,

또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12} 로부터 선택되고;

R⁶ 은 NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12} 로부터 선택되고;

각각의 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C₁₋₃알킬, C₁₋₃할로알킬, 및 C₁₋₃알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

각각의 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되

고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

청구항 49

제 37 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 페닐 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

청구항 50

제 38 항에 있어서, X 는 CR^{6c} 이고 Y 는 N 인 화합물 또는 이의 염.

청구항 51

제 39 항에 있어서, R^{6c} 는 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 52

제 40 항에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 53

제 41 항에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 1 개가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

청구항 54

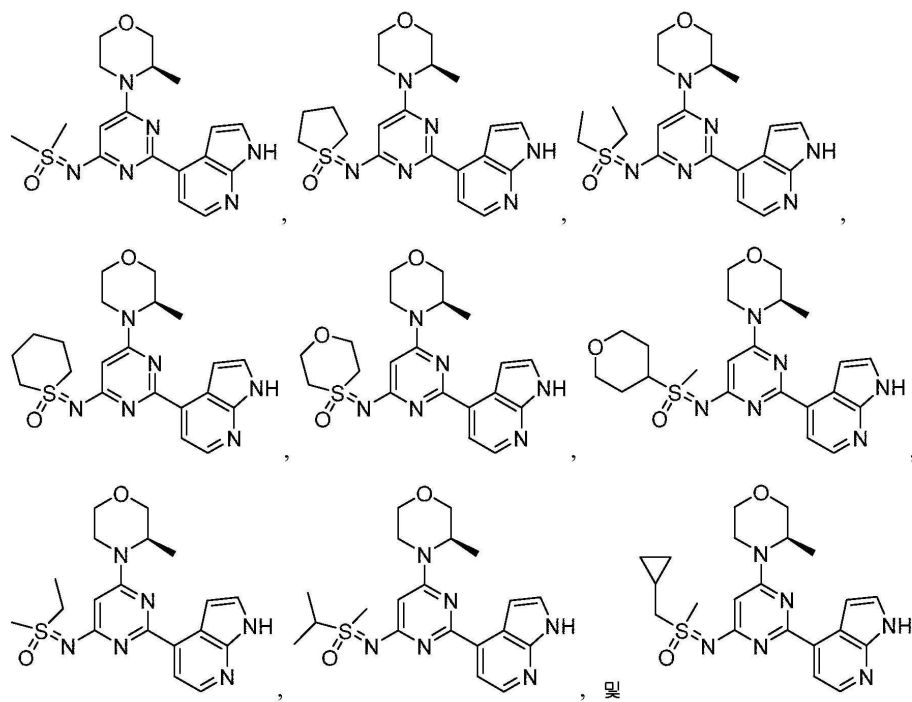
제 42 항에 있어서, R^1 및 R^2 중 정확히 1 개가 시클로프로필 및 옥세탄-3-일로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 55

제 42 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

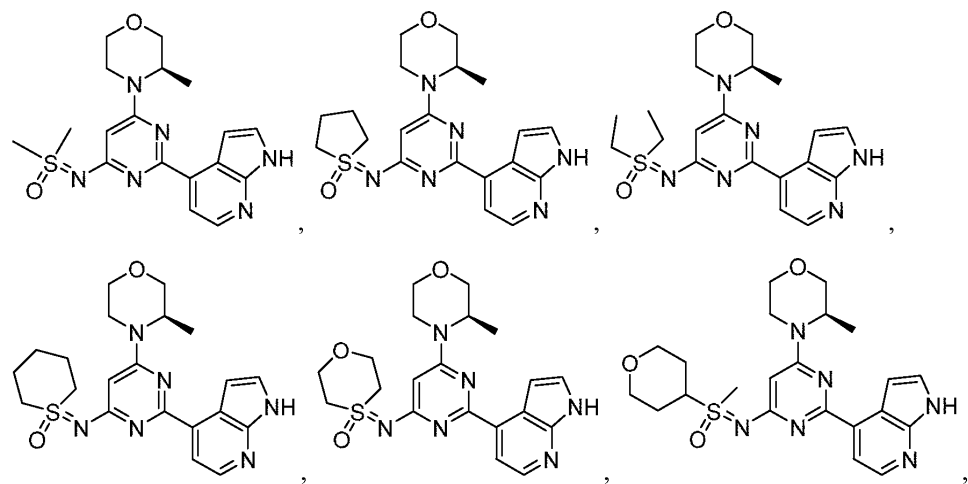
청구항 56

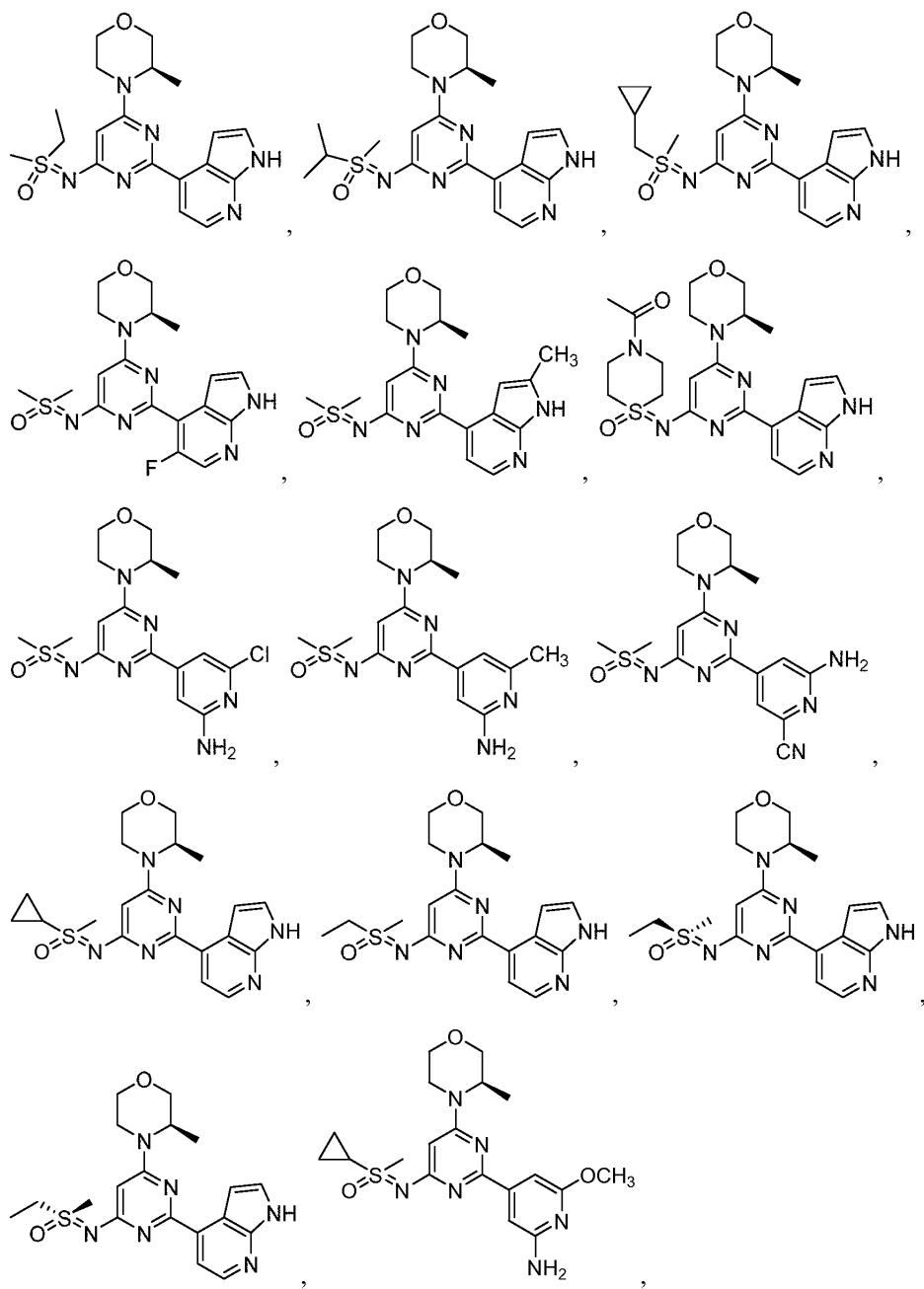
제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

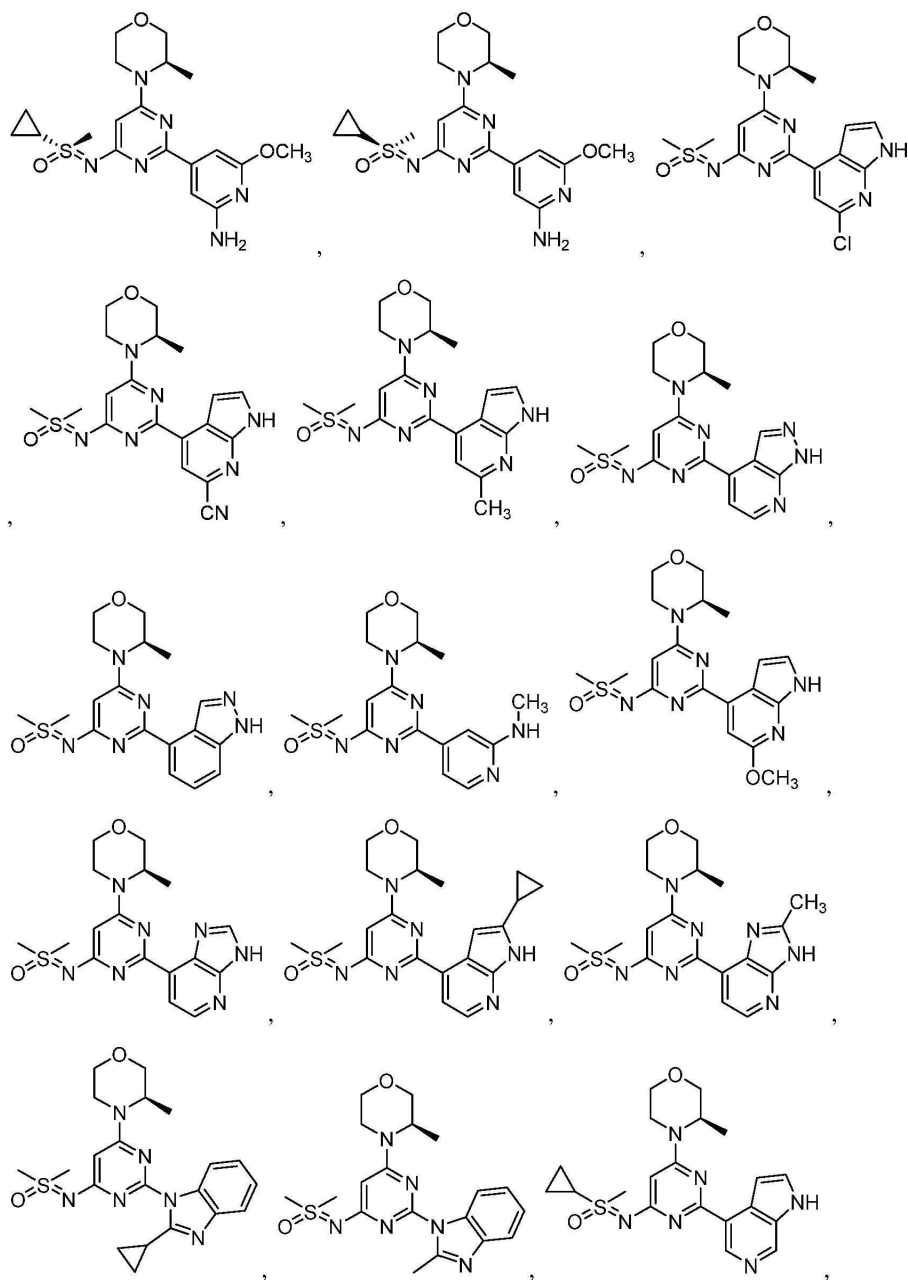


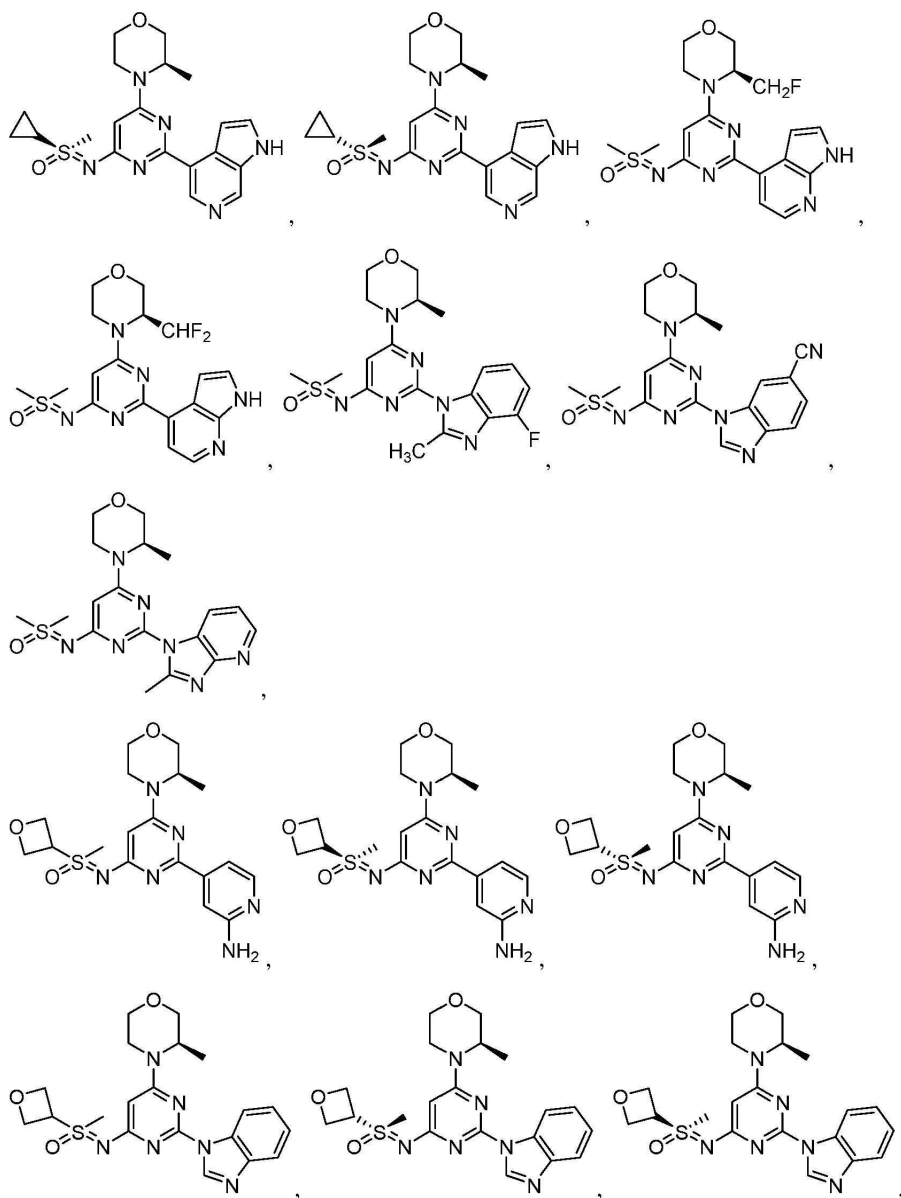
청구항 57

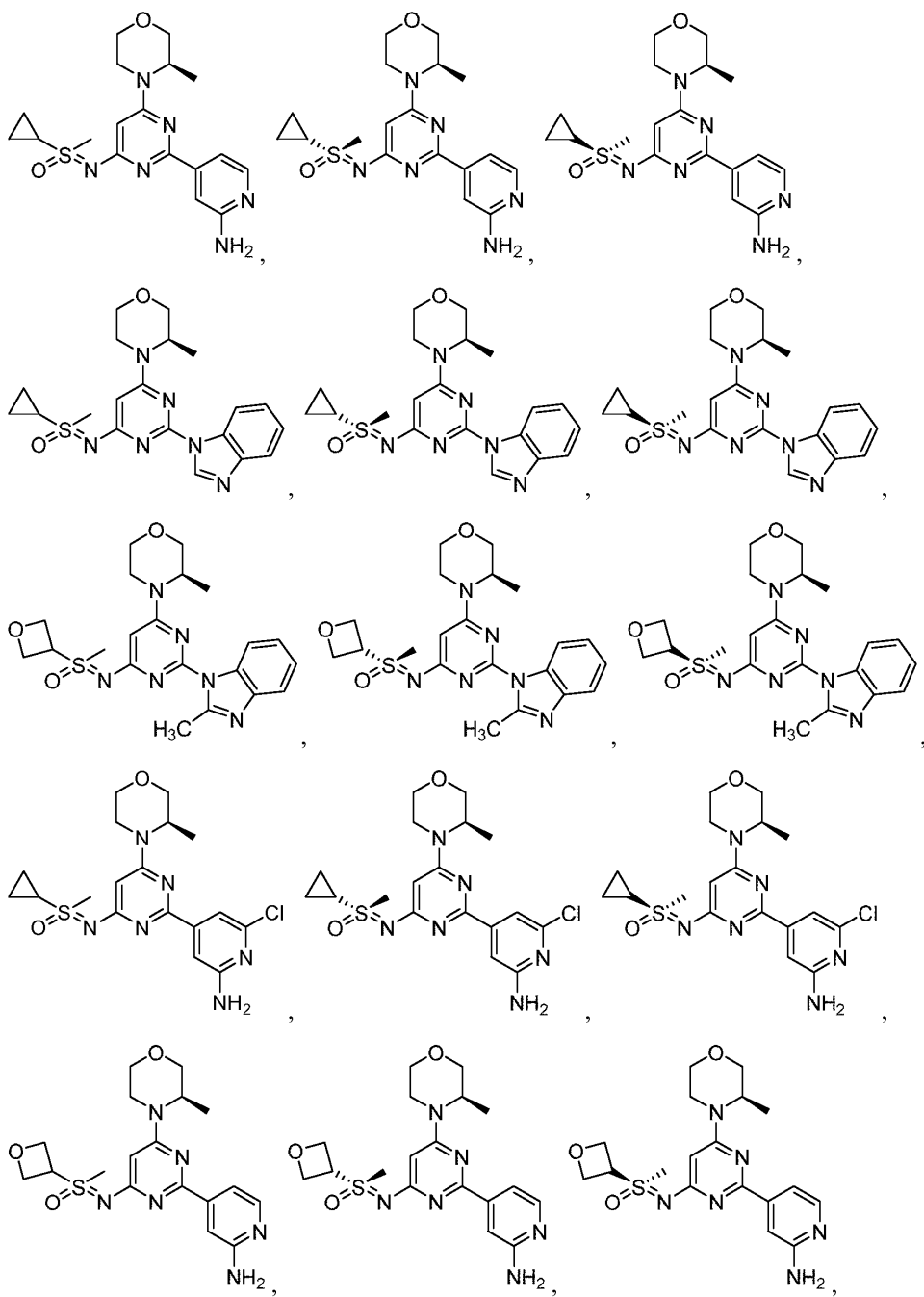
제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염:

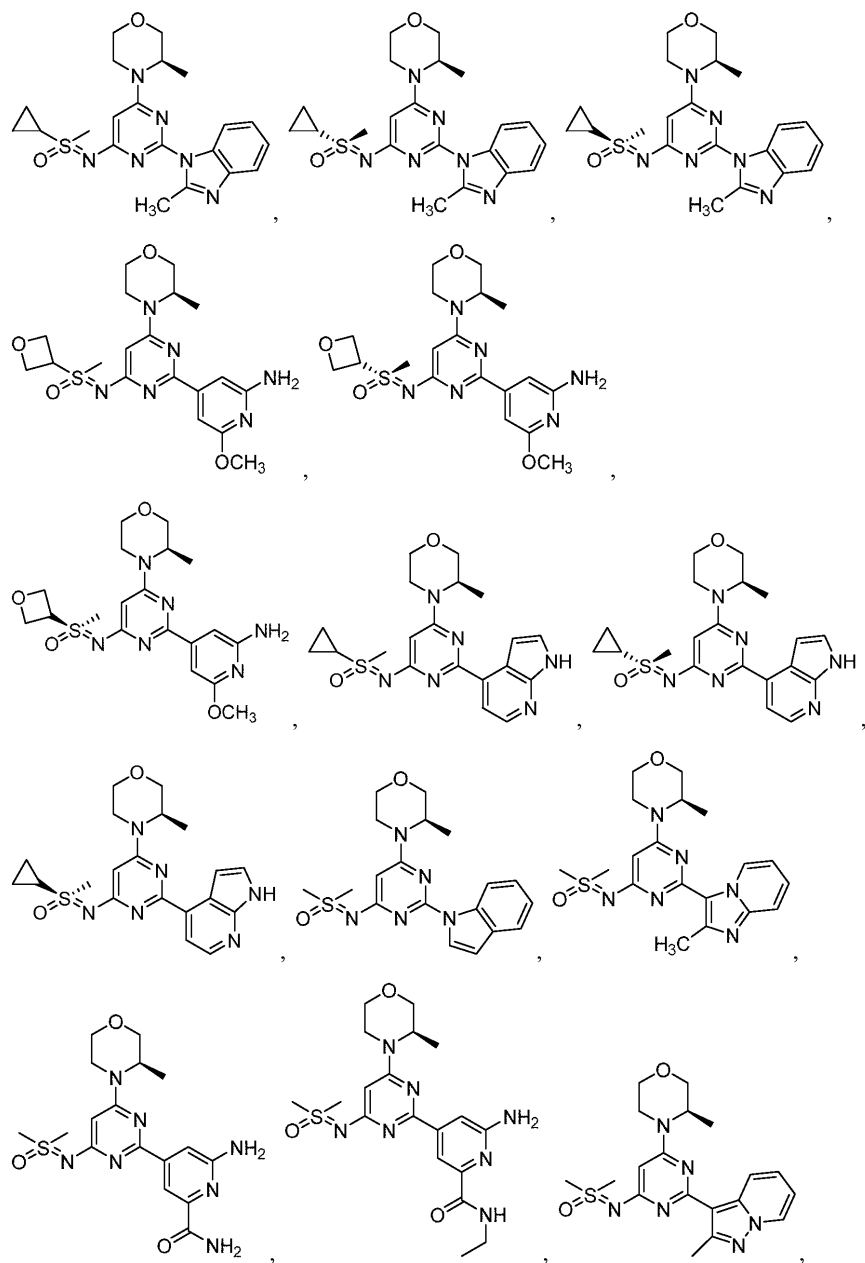


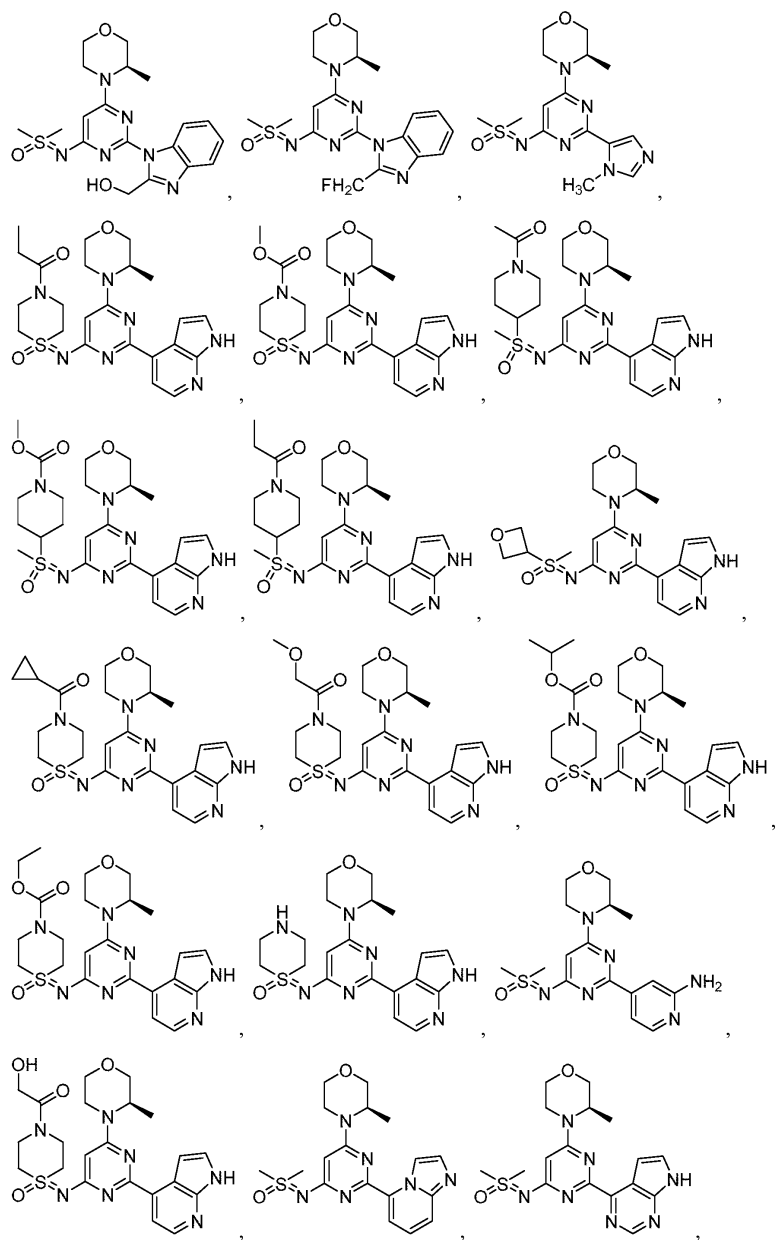


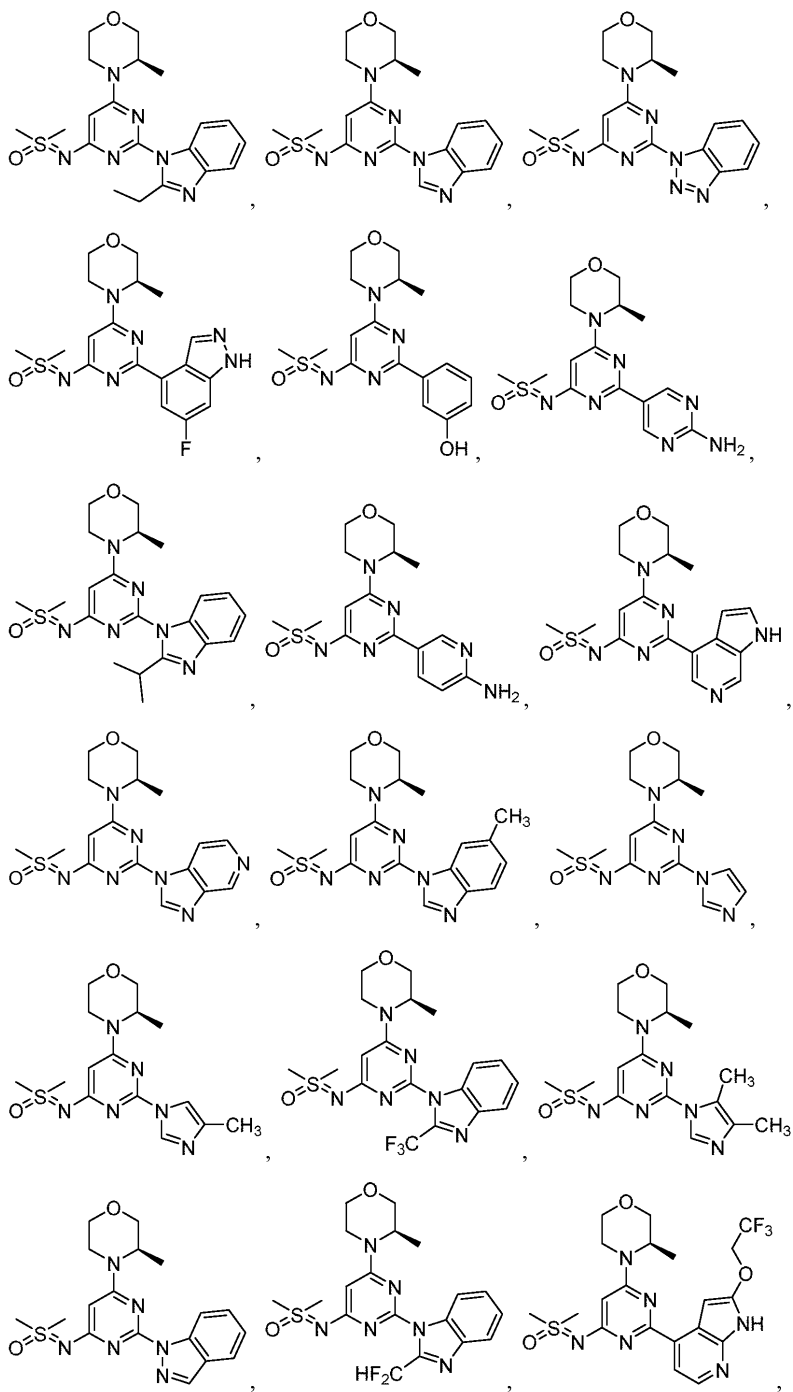


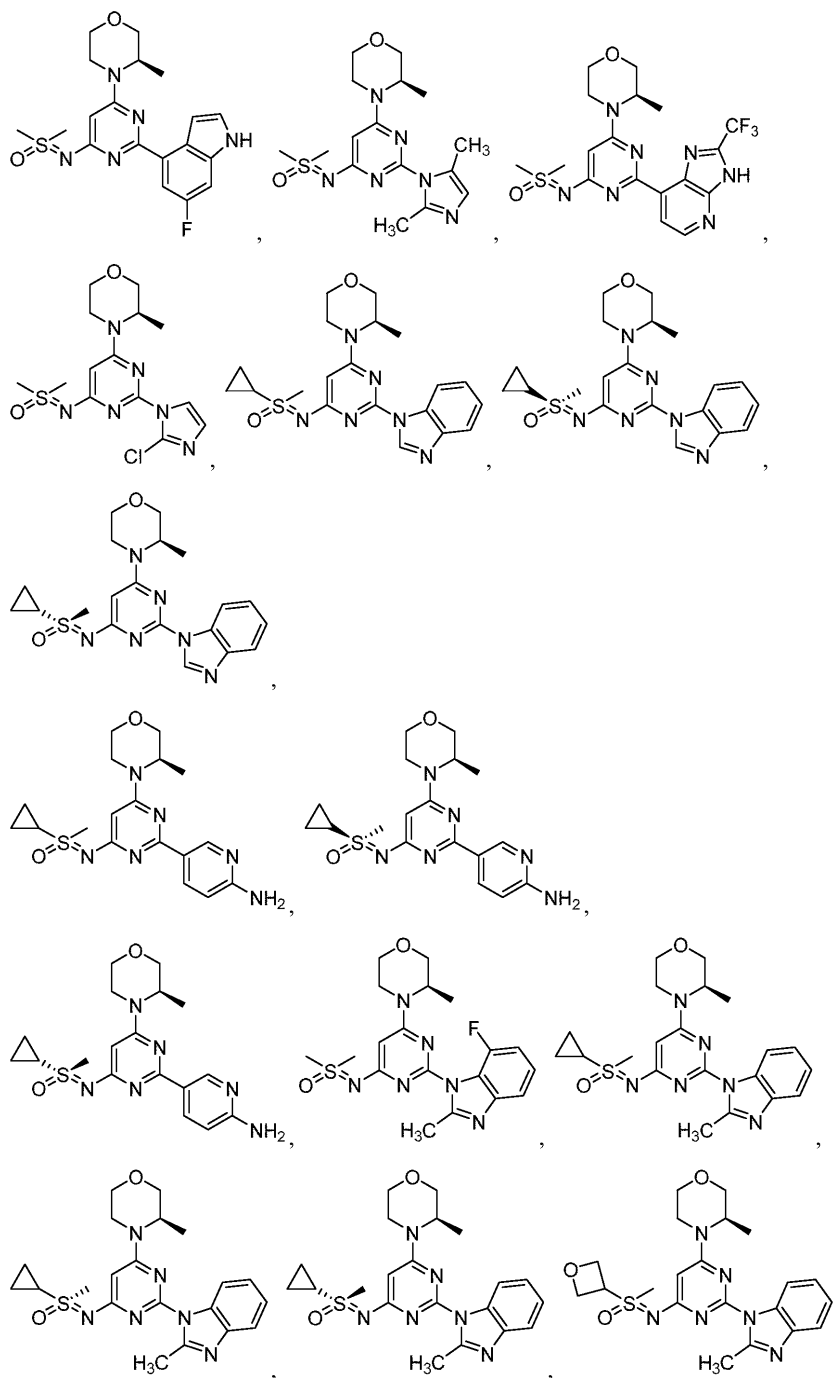


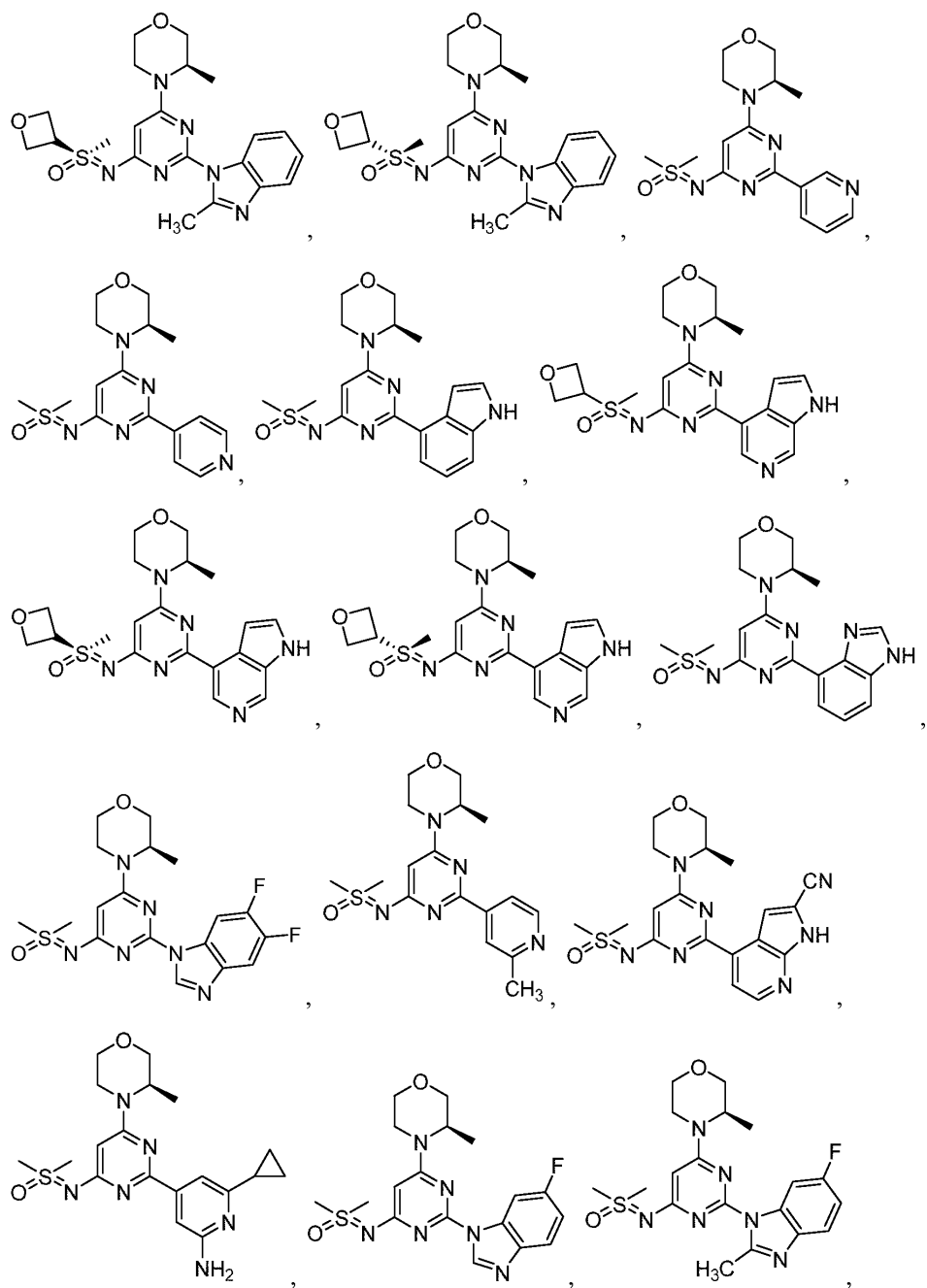


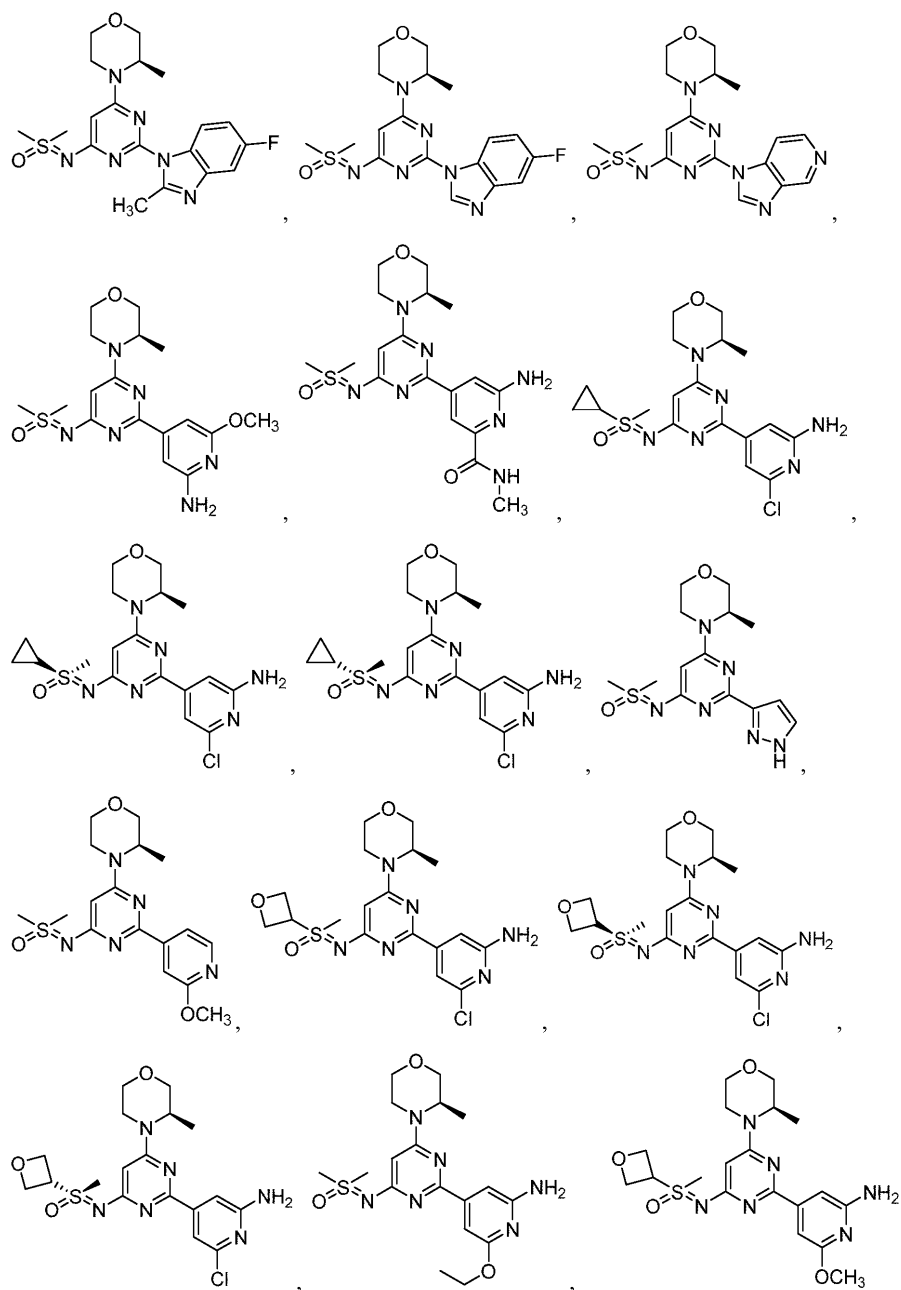


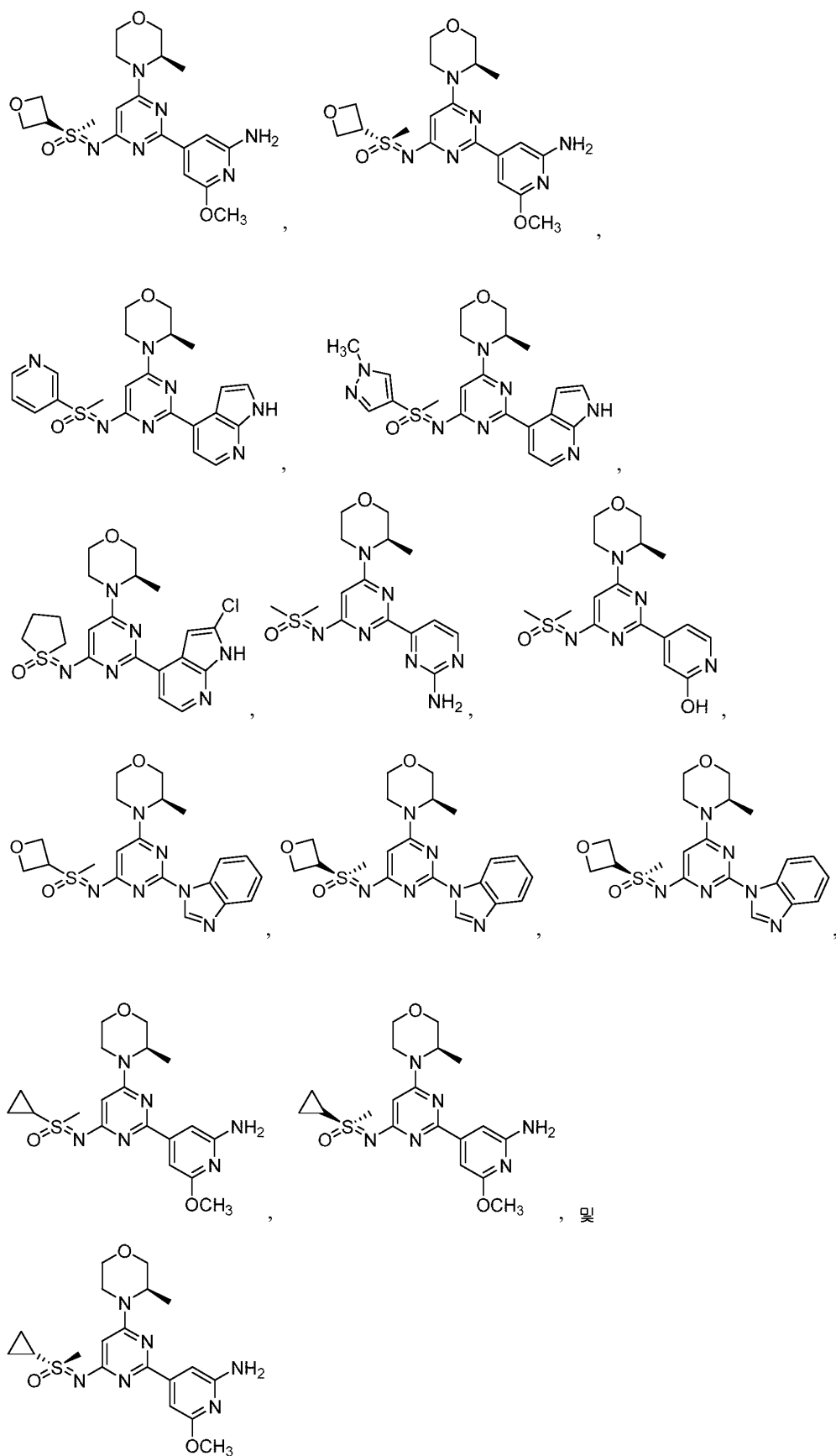












청구항 58

제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 염.

청구항 59

제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서, ATR 키나아제의 저해에 의해 완화되는 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위한, 화합물 또는 이의 염.

청구항 60

제 59 항에 있어서, 질환이 암인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 61

제 60 항에 있어서, 암이 화학치료요법-저항성 암인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 62

제 60 항에 있어서, 암이 방사선요법-저항성 암인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 63

제 60 항에 있어서, 암이 ALT-양성 암인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 64

제 60 항에 있어서, 암이 육종인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 65

제 60 항에 있어서, 암이 골육종 및 교모세포종에서 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 66

제 60 항에 있어서, 암이 폐암, 두경부암, 췌장암, 위암 및 뇌암에서 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 67

제 60 항에 있어서, 암이 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교모세포종, 식도암, 유방암, 간세포암종 및 난소암에서 선택되는, 화합물 또는 이의 염.

청구항 68

제 60 항에 있어서, 암이 염기 절제 회복 단백질에 있어서 결함을 갖는 것인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 69

약학적으로 허용되는 담체와 함께 제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 70

유효량의 제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DNA-손상 물질 (damaging agent) 에 대한 세포의 감작화 방법.

청구항 71

제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DNA 손상으로부터의 세포 회복의 예방 방법.

청구항 72

ATR 키나아제를 제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염과 접촉시키는 것을 포함하는, ATR 키나아제의 저해 방법.

청구항 73

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 74

제 73 항에 있어서, 질환이 암인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 75

제 74 항에 있어서, 암이 화학치료요법-저항성 암인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 76

제 74 항에 있어서, 암이 방사선치료요법-저항성 암인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 77

제 74 항에 있어서, 암이 ALT-양성 암인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 78

제 74 항에 있어서, 암이 육종인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 79

제 74 항에 있어서, 암이 골육종 및 교모세포종에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 80

제 74 항에 있어서, 암이 폐암, 두경부암, 췌장암, 위암 및 뇌암에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 81

제 74 항에 있어서, 암이 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교모세포종, 식도암, 유방암, 간세포암종 및 난소암에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 82

제 74 항에 있어서, 암이 염기 절제 회복 단백질에 있어서 결함을 갖는 것인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 83

제 74 항에 있어서, 암이 ATM 신호전달 캐스케이드에 있어서 결함을 갖는 것인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 84

제 83 항에 있어서, 결함이 하기 중 하나 이상의 변경된 발현 또는 활성인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법: TM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS 1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1 / BRIT1, CTIP, 또는 SMC1.

청구항 85

제 74 항에 있어서, 또다른 치료제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법으로서, 다른 치료제가 염기 절제 회복 단백질을 저해하거나 조절하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 86

하기를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법:

- a. 치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염; 및
- b. 또다른 치료제.

청구항 87

제 86 항에 있어서, 다른 치료제가 CHK1 저해제인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 88

제 86 항에 있어서, CHK1 저해제가 MK-8776, LY2603618, V158411, PF-477736, UCN-01, 및 AZD7762 에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 89

제 86 항에 있어서, 다른 치료제가 DNA-손상 물질인, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 90

제 89 항에 있어서, DNA-손상 물질이 이온화 방사선, 방사선 유사성 네오크아르지노스타틴 (radiomimetic neocarzinostatin), 백금화합물화제 (platinating agent), Topo I 저해제, Topo II 저해제, 대사길항물질, 알킬화제, 알킬 술포네이트 및 항생제에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 91

제 90 항에 있어서, 백금화합물화제가 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라트리레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, ProLindac 및 아로플라틴에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 92

제 90 항에 있어서, Topo I 저해제가 캄토테신, 토포테칸, 이리노테칸 / SN38, 루비테칸 및 벨로테칸에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 93

제 90 항에 있어서, Topo II 저해제가 에토포시드, 다우노루비신, 독소루비신, 클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포시드에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 94

제 90 항에 있어서, 대사길항물질이 아미노프테린, 메토타렉세이트, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토피린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카르모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 겐시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 95

제 90 항에 있어서, 알킬화제가 메클로레타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부술판, 만노술판, 트레오술판, 카르보쿠온, 티오테파 (thioTEPA), 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카르바진, 다카르바진, 데모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 플리카마이신에서 선택되는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 96

제 74 항에 있어서, 암 치료의 비-화학적 방법을 투여하는 것을 추가로 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 97

제 96 항에 있어서, 방사선 치료요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 98

제 96 항에 있어서, 수술, 열 절제술 (thermoablation), 초음파 집속 치료요법, 냉동치료요법, 또는 이의 임의의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

청구항 99

제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 환자에게 투여함으로써 화학치료요법 또는 방사선 치료요법에서 선택되는 암 치료요법에 대한 암 세포의 민감도를 증가시키는 방법.

청구항 100

제 99 항에 있어서, 암 세포가 췌장암 세포인, 암 치료요법에 대한 암 세포의 민감도를 증가시키는 방법.

청구항 101

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 효과가 화학요법제에 대한 민감도 증가인, 이를 필요로 하는 환자에서의 효과를 달성하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 7월 13일자로 출원된 미국 가출원 No. 62/531,951 의 우선권을 주장하며, 그 개시 내용은 본 명세서에 전체가 인용된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 본원에는 새로운 헤테로시클릭 화합물 및 조성물 및 질환의 치료를 위한 약제로서의 그의 용도가 개시되어 있다. 인간 또는 동물 대상체에서 ATR 키나아제 활성의 저해 방법이 또한 암과 같은 질환의 치료에 제공된다.

배경 기술

[0003] 운동 실조-모세 혈관 확장증 및 Rad3 관련 키나아제 (ATR) 는 포스포티딜이노시톨 3-키나스 관련 단백질 키나아제 (PIKK) 패밀리의 일원이며, 이에는 또한 운동 실조성 모세 혈관 확장증 변이 (ATM) 키나아제, DNA-의존성 단백질 키나아제 (DNA), 생식기-1에서의 형태 형성 저해제 (SMG-1), 라파마이신의 포유 동물 표적 (mTOR) 및 형질 전환 / 전사 관련 단백질 (TRAPP) 이 포함된다. ATR 및 ATM 은 세포 DNA 손상 반응 (DDR) 경로의 주요 조절 인자이며, DNA 손상에 반응하여 게놈 완전성을 유지하는데 관여한다. 정상적인 복제 처리 오류, 이온화 방사선 (IR) 및 유전 독성제에 대한 노출을 포함하여 다양한 손상 사건의 결과로 몇 가지 다른 유형의 DNA 병변이 발생할 수 있으며, DNA 복구의 여러 메커니즘이 특정 종류의 DNA 손상을 해결하기 위해 진화해왔다.

[0004] ATM 은 주로 이중 가닥 DNA 브레이크 (DSB) 에 의해 활성화되는데, 이는 정지된 복제 포크 또는 IR 노출에 의해 발생할 수 있다. ATM 은 DNA 손상을 갖는 세포가 S-상으로 들어가는 것을 방지하고 DNA 복제가 시작되기 전에 DNA 복구를 허용하는 G1 / S 체크포인트 활성화에 중요한 역할을 한다. 이 효과는 주로 ATM, CHK2 키나아제 및 종양 억제제 p53 의 2 가지 주요 다운스트림 표적의 인산화를 통해 매개된다.

[0005] 결국, ATR 은 정지된 복제 포크에서 발견되거나 DNA DSB 의 처리 후 DNA 말단 절제로부터 유래된 단일 가닥 DNA 브레이크 (SSB) 에 반응하여 주로 활성화된다. 복제 단백질 A (RPA) 는 DNA 단일 가닥에 결합하고, ATR-상호 작용 단백질 (ATRIP) 은 RPA-코팅된 DNA 가닥에 결합하고 ATR 을 SSB 손상 부위로 모집한다. 복합체에 대한 추가 단백질 성분의 모집은 ATR 키나아제의 활성화에 이어 CHK1 키나아제를 포함한 다운스트림 이펙터의 인산화 및 활성화를 야기한다. ATR 을 활성화하면 복제 원본 실행 속도가 느려지고 정지된 복제 포크가 안정화되어 DSB 로의 붕괴를 방지하고 손상이 복구되면 포크 복제가 다시 시작된다. ATR / CHK1 경로는 불완전한 DNA 복제 및/또는 DNA 손상이 있는 경우 세포의 유사 분열 조기 진입을 방지하는 G2 / M 체크 포인트의 주요 조절인자이다 (M.J. O'Connor, Molecular Cell, 2015, 60, November 19, p.547-560; A. M. Weber et al.,

Pharmacology and Therapeutics 2015, 149, 124-138).

- [0006] DDR 에서 ATR 의 중요한 역할로 인해, ATR 의 약리학적 저해는 다수의 특정 환경에서 효과적인 암 치료일 수 있다. 실제로, 몇몇 암 (예를 들어, 종양 유전자-유도 종양) 은 정상 세포와 비교하여 더 높은 수준의 복제 스트레스를 특징으로 하며, ATR 의 차단은 게놈 불안정성을 증가시키고 실질적인 세포 사멸을 유도할 수 있다 (O. Gilad et al., Cancer Res. 70, 9693-9702, 2010). 또한, 대부분의 암은 하나 이상의 DDR 경로의 손실 또는 탈규제를 특징으로 하여, 게놈 불안정성을 증가시키고 생존을 위한 나머지 DDR 경로에 대한 의존성을 증가시킨다. 예를 들어, p53 에서 돌연변이의 결과로서 결함 G1 체크포인트를 갖는 암 세포는 DNA 복구 및 세포 생존을 허용하기 위해 G2 / M 체크 포인트에 더 의존할 것이다. G2 / M 체크포인트의 주요 조절 인자인 ATR 의 저해는 DNA 손상 체크포인트의 완전한 손실을 초래하여 궁극적으로 DNA 손상 및 유사 분열 재앙의 축적을 야기할 수 있다. 기능적 G1 체크포인트를 갖는 정상 세포는 ATR 의 약리학적 저해에 의해 덜 영향을 받을 것이다. 유사하게, ATM-결핍을 보유한 암 세포에서, ATR 저해는 합성 치사 의존성을 초래하여, 증가된 민감성 및 우선적 사멸을 초래한다. 따라서, ATR 저해는 ATM 및/또는 p53 기능이 결핍된 종양의 치료에 사용될 수 있다 (P.M. Reaper, M.R. Griffiths et al., Nature Chem. Bio. 7, 428-430, 2011).
- [0007] ATR 과 DDR 경로의 다른 성분 사이의 추가적인 잠재적인 합성 치사 상호 작용이 보고되었고, MRN 복합체의 경우 XRCC1, ERCC1, MRE11 및 다른 성분의 손실/결핍을 특징으로 하는 암의 치료를 포함하는 ATR 저해제로의 치료에 의해 이용될 수 있다 (A. M. Weber et al., Pharmacology and Therapeutics 2015, 149, 124-138). 최근에, 인간 암에서 종종 돌연변이되는 SWI / SNF 염색질-리모델링 복합체의 구성원인 ARID1A 에 결핍된 종양에서 ATR 저해에 대한 합성 치사 의존성이 보고되었다 (C.T. Williamson et al., Nature Communications, 2016, 7, 13837).
- [0008] ATR 저해는 또한 방사선 치료 및 화학 요법과 같은 DNA-손상 치료제와 함께 암의 치료를 위해 이용될 수 있다. 널리 사용되는 화학 요법에는 항대사제 (예를 들어, 젬시타빈), 백금 염과 같은 DNA 가교제, 알킬화제 (예를 들어, 테모졸로마이드) 및 토포이소머라제의 저해제 (예를 들어, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸) 가 포함된다. 이들 작용제의 투여 및/또는 이온화 방사선은 궁극적으로 암 세포를 유사 분열 재앙 및 세포 사멸로 이끄는 다양한 DNA 병변을 초래한다. 이러한 작용제로 처리된 암 세포에서, ATR 신호 전달의 저해는 DNA 손상 복구를 방지할 수 있으며, 따라서 유도된 복제 스트레스에 반응하기 위해 암 세포의 종종 이미 손상된 능력을 추가로 감소시켜 상기 치료의 효과를 강화시킨다.
- [0009] 병용 요법에서 ATR 저해를 이용할 수 있는 추가의 기회는 다른 DDR 작용제와 함께 예를 들어 폴리 ADP 리보스 폴리머라제 (PARP) 의 저해제와의 병용이다. PARP 저해제는 단일 가닥 DNA 절단의 복구를 방지하여 DNA 이중 가닥 절단을 형성한다. BRCA 1/2 돌연변이 암과 같은 상동 재조합 (HR) DNA 복구 경로에 결함이 있는 암과 관련하여, PARP 저해는 임상적으로 효과적인 것으로 입증되었다. 최근 보고서는 PARP 저해제와 ATR 저해제를 결합하여 중요한 세포 주기 체크포인트를 동시에 타겟팅하면 (예를 들어 PARP 저해제와 ATR 저해제를 조합하여) PARP 저해에 대한 민감도가 증가하고 PARP 저해제 내성 환자 유래를 포함하여 여러 전임상 암 모델에서 유의미한 효과가 있음을 강조한다. 이러한 결과는 다른 DDR 저해제와 조합하여 ATR 저해의 잠재적인 임상 적용을 강조하고, 이 분야는 PARP 저해제를 넘어서 다른 여러 조합 기회로 확장될 가능성이 있다 (H. Kim et al., Clinical Cancer Research, April 2017, DOI:10.1158 / 1078-0432.CCR-16-2273; A.Y.K. Lau et al., AACR National Meeting 2017, Abstract 2494 / 25, ATR inhibitor AZD6738 as monotherapy and in combination with olaparib or chemotherapy: defining pre-clinical dose-schedules and efficacy modelling).
- [0010] 따라서, ATR 저해제를 사용하여 암을 치료하는 방법, 특히 높은 수준의 복제 스트레스, 세포 주기 체크포인트에서 결함, 또는 세포 DNA 손상 복구 경로에서의 은닉 결함, 예컨대 ATM / p53 경로에서의 결함 또는 다른 DDR 구성 요소와의 추가 합성 치사 의존성을 특징으로 하는 암을 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 또한, ARID1A 에서 돌연변이 / 결함이 있거나 ATR 경로와 합성 치사 의존성이 있는 세포 경로에서 돌연변이 / 결함이 있는 암을 치료하기 위해 ATR 저해제를 사용하는 방법이 본원에 개시된다. 방사선, DNA 손상 화학 요법제 및 PARP 저해제를 포함하는 다른 DDR 저해제와 함께 ATR 저해제를 사용하여 암을 치료하는 방법이 또한 본원에 개시된다.
- [0011] 또한, ATR 의 저해는 텔로미어 길이의 조절과 관련된 특정 암의 치료 기회를 제공한다. 텔로미어는 핵사뉴클레오타이드 DNA 반복 서열 및 텔로미어 관련 단백질을 포함하는 핵단백질 복합체이며, 이는 염색체의 말단을 안정화시키는 작용을 한다. 정상적인 체세포에서, 시간이 지남에 따라 텔로미어의 단축은 노화 또는 세포

자멸사를 유발하며, 이 작용은 세포 수명의 상한선으로 작용할 수 있다. 대부분의 진행된 암에서, 효소 텔로머라제가 활성화되는데, 그 역할은 DNA 의 3' 말단에 반복 서열을 추가하여 텔로미어 단축 과정을 되돌리고 세포 수명을 증가시키는 것이다. 따라서, 텔로머라제의 활성화는 암 세포 불멸화에서 유발되었다. 두 번째로, 텔로미어의 대체 연장 (ALT) 이라고 하는 텔로미어를 유지하기 위한 텔로머라제 독립적 메커니즘은 모든 인간 암의 약 5% 에 관련되어 있으며 골육종 및 교모세포종을 포함한 특정 종류의 암에 만연하다. ALT 는 중간엽 유래 종양이 풍부하며, 일반적으로 생존율 감소와 관련이 있다. 연구에 따르면 ATR 키나아제는 ALT 에 기능적으로 필요하며 ALT 세포는 ATR 저해에 더 민감한 것으로 밝혀졌다 (R.L. Flynn, K.E. Cox, Science 2015, 347 (6219), 273-277).

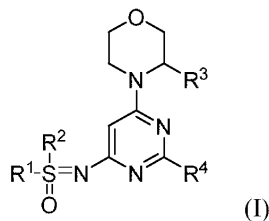
[0012] ALT-양성 암에 대한 효능을 갖는 치료법이 필요하다. ALT 경로는 잘 이해되지 않으며, ALT 를 특징으로 하는 암은 텔로머라제 저해제의 작용에 내성이 있다. 따라서, ATR 저해제를 사용하여 암, 특히 ALT-양성 유형의 암을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0013] 본 발명은 환자에게 화합물을 투여하여 ATR 키나아제-매개 질환을 치료하기 위한 방법을 포함하여, 화합물을 합성하고 사용하는 방법과 함께, ATR 키나아제를 저해하는 것으로 밝혀진 신규 화합물 및 약학 조성물이 본원에 개시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 하기가 본원에 제공된다:

[0015] **구현예 1:** 하기 구조 화학식 (I) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0016]
[0017] [식 중,

[0018] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0019] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[0020] R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

[0021] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

[0022] 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0023] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

[0024] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0025] 본원에 개시된 특정 화합물은 유용한 ATR 키나아제 저해 활성을 보유할 수 있고, ATR 키나아제가 활성 역할을 하는 질환 또는 병상의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 따라서, 넓은 측면에서, 특정 구현예는 또한 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물, 뿐만 아니라 화합물 및 조성물의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 특정 구현예는 ATR 키나아제를 저해하는 방법을 제공한다.

다른 구현예는 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 본 개시에 따른 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 ATR 키나아제-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. ATR 키나아제의 저해에 의해 완화되는 질환 또는 병상의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본원에 개시된 특정 화합물의 용도가 또한 제공된다.

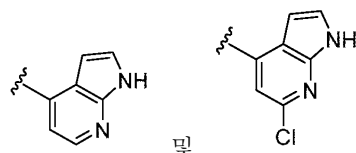
[0026] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0027] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0028] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0029] 특정 구현예에서, R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된다.

[0030] 특정 구현예에서, R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된다.

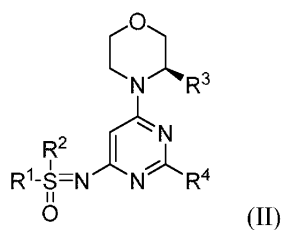


[0031] 특정 구현예에서, R^4 는 및 로부터 선택된다.

[0032] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택된다.

[0033] 특정 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택된다.

- [0034] 특정 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택된다.
- [0035] 특정 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $C(O)R^8$ 및 $C(O)OR^8$ 로부터 선택된다.
- [0036] 특정 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택된다.
- [0037] 특정 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 및 옥소로부터 선택된다.
- [0038] 특정 구현예에서, 각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠 및 시아노로부터 선택된다.
- [0039] 특정 구현예에서, 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.
- [0040] 특정 구현예에서, 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있다.
- [0041] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:
- [0042] **구현예 2:** 구현예 1 에 있어서, R^3 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0043] **구현예 3:** 구현예 1 에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 염.
- [0044] **구현예 4:** 구현예 3 에 있어서, R^3 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0045] 하기가 본원에 제공된다:
- [0046] **구현예 5:** 하기 구조 화학식 (II) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



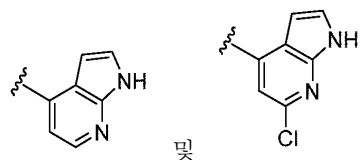
- [0047] [식 중,
- [0048] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0050] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;
- [0051] R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

- [0052] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;
- [0053] 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;
- [0054] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및
- [0055] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].
- [0056] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:
- [0057] **구현예 6:** 구현예 5 에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 염.
- [0058] **구현예 7:** 구현예 6 에 있어서, R^3 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0059] **구현예 8:** 구현예 6 에 있어서, R^3 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0060] **구현예 9:** 구현예 5-7 중 어느 하나에 있어서, R^4 는 5-10 원 헤테로아릴이고 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.
- [0061] **구현예 10:** 구현예 9 에 있어서, R^4 는 인돌, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다조피리딘, 피롤로피라진, 피라졸로피라진, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 이미다졸로피리미딘, 피롤로피리다진, 피라졸로피리다진, 및 이미다졸로피리다진으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.
- [0062] **구현예 11:** 구현예 9 에 있어서, R^4 는 피리딘이고 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.
- [0063] **구현예 12:** 구현예 11 에 있어서, R^4 는 미치환된 피리딘인 화합물 또는 이의 염.
- [0064] **구현예 13:** 구현예 11 에 있어서, R^4 는 피리딘이고 1 개의 R^6 기로 치환된 화합물 또는 이의 염.
- [0065] **구현예 14:** 구현예 11 에 있어서, R^4 는 피리딘이고 2 개의 R^6 기로 치환된 화합물 또는 이의 염.
- [0066] **구현예 15:** 구현예 10 에 있어서, R^4 는 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘, 7*H*-피롤로[2,3-*c*]피리다진, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘, 및 5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1, 2, 또는 3 개의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.
- [0067] **구현예 16:** 구현예 15 에 있어서, R^4 는 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘이고 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 화합물 또는 이의 염.

[0068] **구현예 17:** 구현예 5 - 16 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0069] **구현예 18:** 구현예 17 에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 및 옥소로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0070] **구현예 19:** 구현예 5 - 18 중 어느 하나에 있어서, R^4 는



[0071] 및 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0072] **구현예 20:** 구현예 19 에 있어서,

[0073] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0074] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0075] **구현예 21:** 구현예 20 에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0076] **구현예 22:** 구현예 21 에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0077] **구현예 23:** 구현예 22 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0078] **구현예 24:** 구현예 23 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0079] **구현예 25:** 구현예 23 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0080] **구현예 26:** 구현예 23 에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0081] **구현예 27:** 구현예 10 에 있어서, R^4 는 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-벤조[d]이미다졸-1-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-

3-일, 이미다조[1,2-*a*]-피리딘-5-일, 1*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-1-일, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일, 1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일, 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일, 및 1*H*-벤조[*d*][1,2,3]트리아졸-1-일로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0082] **구현예 28:** 구현예 27 에 있어서, R^4 는 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노, 1*H*-인돌-4-일, 피리딘-4-일로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 아미노, 플루오로, 메틸, 메톡시, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노로부터 선택된 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0083] **구현예 29:** 구현예 27 에 있어서, 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0084] **구현예 30:** 구현예 29 에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0085] **구현예 31:** 구현예 30 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0086] **구현예 32:** 구현예 31 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0087] **구현예 33:** 구현예 32 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0088] **구현예 34:** 구현예 32 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0089] **구현예 35:** 구현예 33 또는 34 에 있어서, R^4 는 피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일, 피롤로[2,3-*c*]피리딘-4-일, 벤조[*d*]이미다졸-1-일로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0090] **구현예 36:** 구현예 36 에 있어서, R^4 는 1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일 및 피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일로부터 선택되고, 이들 중 하나는 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0091] **구현예 37:** 구현예 36 에 있어서, R^3 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.

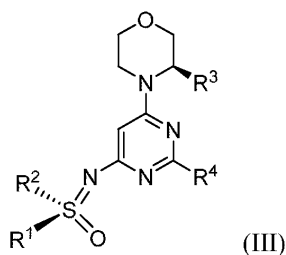
[0092] **구현예 38:** 구현예 37 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 메틸, 시클로프로필, 및 옥세탄-3-일로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0093] **구현예 39:** 구현예 30 에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 티오모르폴린 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0094] **구현예 40:** 구현예 39 에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 $C(O)R^8$ 및 $C(O)OR^8$ 로부터 선택된 R^5 기로 질소 상에서 치환된 티오모르폴린 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0095] 하기가 본원에 제공된다:

[0096] **구현예 41:** 하기 구조 화학식 (III) 를 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0097]

[0098] [식 중,

[0099] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0100] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[0101] R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

[0102] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

[0103] 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0104] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

[0105] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0106] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:

[0107] **구현예 42:** 구현예 1 에 있어서, R^4 는 5-10 원 헤테로아릴이고 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0108] **구현예 43:** 구현예 42 에 있어서, R^4 는 모노시클릭 5-10 원 헤테로아릴 및 바이시클릭 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 하나는 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0109] **구현예 44:** 구현예 43 에 있어서, R^4 는 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤지미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 피롤로피라지닐, 피라졸로피라지닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리미디닐, 피롤로피리다지닐,

피라졸로피리다지닐, 및 이미다졸로피리다지닐로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0110] **구현예 45:** 구현예 44 에 있어서, R^4 는 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조[d]-이미다졸릴, 이미다조-[1,2-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[2,3-c]피리디닐, 벤조[d][1,2,3]트리아졸릴, 피롤로[2,3-d]-피리미디닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 이미다조[4,5-b]-피리디닐, 및 이미다조[4,5-c]피리디닐로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0111] **구현예 46:** 구현예 44 에 있어서, R^4 는 1H-피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리미딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인다졸-1-일, 1H-인다졸-4-일, 1H-벤조[d]이미다졸-1-일, 1H-벤조[d]이미다졸-4-일, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일, 1H-피롤로[2,3-c]-피리딘-4-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]-피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일, 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

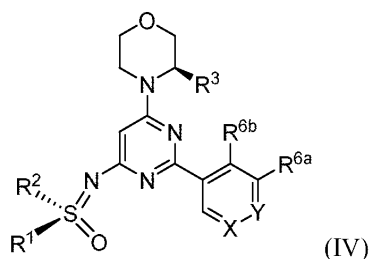
[0112] **구현예 47:** 구현예 45 에 있어서, R^4 는 이미다조[4,5-b]피리디닐, 이미다조[4,5-c]피리다지닐, 및 이미다조[4,5-b]피라지닐로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1, 2, 또는 3 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0113] **구현예 48:** 구현예 47 에 있어서, R^4 는 피롤로-[2,3-b]피리디닐, 피롤로[2,3-c]피리다지닐, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 및 피롤로[2,3-b]-피라진으로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1, 2, 또는 3 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0114] **구현예 49:** 구현예 48 에 있어서, R^4 는 피롤로[2,3-b]-피리디닐이고 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0115] 하기가 본원에 제공된다:

[0116] **구현예 50:** 하기 구조 화학식 (IV) 를 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0117]

[0118] [식 중,

[0119] X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

[0120] Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

[0121] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0122] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[0123] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

[0124] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되거나,

[0125] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0126] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

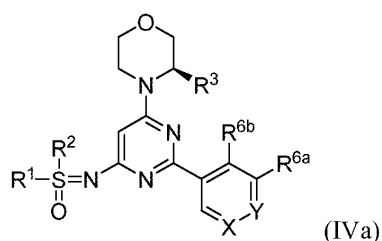
[0127] R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0128] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

[0129] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0130] 하기가 본원에 제공된다:

[0131] **구현예 51:** 하기 구조 화학식 (IVa) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0132]

[0133] [식 중,

[0134] X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

[0135] Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

[0136] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이

부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0137] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[0138] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

[0139] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되거나,

[0140] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0141] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0142] R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0143] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

[0144] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0145] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:

[0146] **구현예 52:** 구현예 50 또는 51 에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 염.

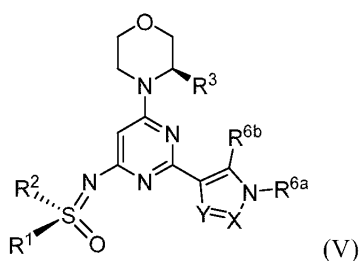
[0147] **구현예 53:** 구현예 50 또는 51 에 있어서, R^3 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0148] **구현예 54:** 구현예 50 또는 51 에 있어서, R^3 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.

[0149] **구현예 55:** 구현예 50 - 54 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피롤, 피라졸, 및 이미다졸로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

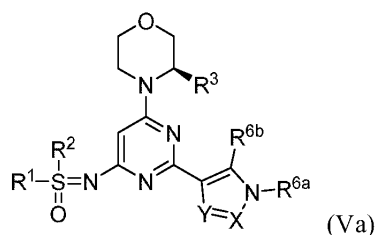
[0150] **구현예 56:** 구현예 50 - 55 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 알킬, 할로알킬, 및 시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

- [0151] **구현예 57:** 구현예 50 - 56 중 어느 하나에 있어서,
- [0152] X 는 CR^{6c} 이고; 및
- [0153] Y 는 N 인 화합물 또는 이의 염.
- [0154] **구현예 58:** 구현예 50 - 54 중 어느 하나에 있어서,
- [0155] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0156] **구현예 59:** 구현예 58 에 있어서, R^{6b} 는 H 인 화합물 또는 이의 염.
- [0157] **구현예 60:** 구현예 58 또는 59 에 있어서, R^{6a} 는 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 OR^{11} 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0158] **구현예 61:** 구현예 58 - 60 중 어느 하나에 있어서,
- [0159] X 는 CR^{6c} 이고; 및
- [0160] Y 는 N 인 화합물 또는 이의 염.
- [0161] **구현예 62:** 구현예 58 - 61 중 어느 하나에 있어서, R^{6c} 는 NH_2 인 화합물 또는 이의 염.
- [0162] **구현예 63:** 구현예 58 - 62 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 는 H 및 OR^{11} 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0163] **구현예 64:** 구현예 58 - 63 중 어느 하나에 있어서, R^{11} 은 C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 염.
- [0164] **구현예 65:** 구현예 58 - 64 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 시클로프로필, 옥세탄-3-일, 및 메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0165] **구현예 66:** 구현예 58 - 65 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0166] **구현예 67:** 구현예 58 - 66 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나가 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0167] **구현예 68:** 구현예 66 에 있어서, R^1 및 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0168] **구현예 69:** 구현예 66 에 있어서, R^1 이 메틸이고 R^2 가 시클로프로필인 화합물 또는 이의 염.
- [0169] **구현예 70:** 구현예 66 에 있어서, R^1 이 시클로프로필이고 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0170] 하기가 본원에 제공된다:
- [0171] **구현예 71:** 하기 구조 화학식 (V) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



- [0172]
- [0173] [식 중,
- [0174] X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

- [0175] Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;
- [0176] R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0177] R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;
- [0178] 각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR^{8,9}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR^{8,9}, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR^{8,9}로부터 선택되고;
- [0179] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되거나,
- [0180] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0181] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되고;
- [0182] R⁶ 은 NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되고;
- [0183] 각각의 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C₁₋₃알킬, C₁₋₃할로알킬, 및 C₁₋₃알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및
- [0184] 각각의 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].
- [0185] 하기가 본원에 제공된다:
- [0186] **구현예 72:** 구조 화학식 (Va) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:

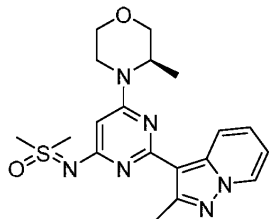


- [0188] [식 중,
- [0189] X 는 N 및 CR^{6c}로부터 선택되고;
- [0190] Y 는 N 및 CR^{6d}로부터 선택되고;
- [0191] R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0192] R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;
- [0193] 각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR⁸R⁹, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR⁸R⁹, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR⁸R⁹로부터 선택되고;
- [0194] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR¹¹R¹², 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR¹¹R¹²로부터 선택되거나,
- [0195] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0196] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NR¹¹R¹², 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR¹¹R¹²로부터 선택되고;
- [0197] R⁶ 은 NR¹¹R¹², 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR¹¹R¹²로부터 선택되고;
- [0198] 각각의 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C₁₋₃알킬, C₁₋₃할로알킬, 및 C₁₋₃알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및
- [0199] 각각의 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].
- [0200] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:
- [0201] **구현예 73:** 구현예 71 또는 72 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피리딜 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.
- [0202] **구현예 74:** 구현예 71 - 73 중 어느 하나에 있어서,
- [0203] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부

터 선택되고;

[0204] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

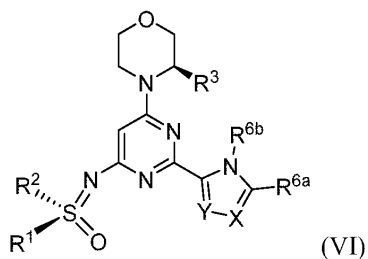
[0205] **구현예 75:** 구현예 71 에 있어서, 화합물이



[0206] , 또는 이의 염인 화합물 또는 이의 염.

[0207] 하기가 본원에 제공된다:

[0208] **구현예 76:** 하기 구조 화학식 (VI) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0209]

[0210] [식 중,

[0211] X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

[0212] Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

[0213] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0214] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[0215] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

[0216] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되거나,

[0217] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0218] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$,

$C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

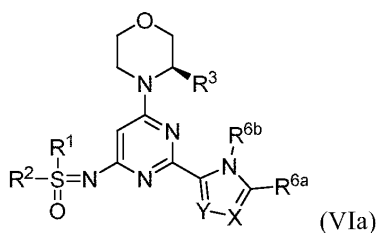
[0219] R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0220] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

[0221] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0222] 하기가 본원에 제공된다:

[0223] **구현예 77:** 하기 구조 화학식 (VIa) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0224]

[0225] [식 중,

[0226] X는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;

[0227] Y는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;

[0228] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되거나, 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0229] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되고;

[0230] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되고;

[0231] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되거나,

[0232] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0233] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0234] R^6 은 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택되고;

[0235] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

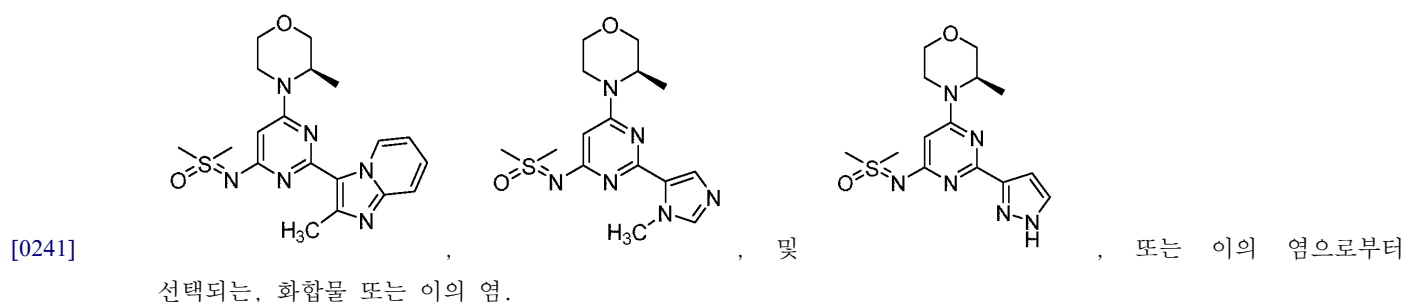
[0236] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0237] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:

[0238] **구현예 78:** 구현예 76 또는 77 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피리딜 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

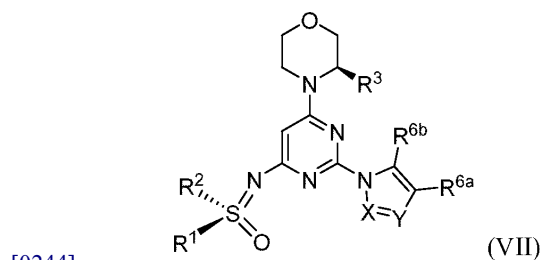
[0239] **구현예 79:** 구현예 76 - 78 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0240] **구현예 80:** 구현예 76 에 있어서, 화합물이



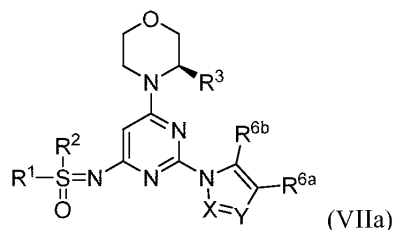
[0242] 하기가 본원에 제공된다:

[0243] **구현예 81:** 하기 구조 화학식 (VII) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0245] [식 중,

- [0246] X 는 N 및 CR^{6c} 로부터 선택되고;
- [0247] Y 는 N 및 CR^{6d} 로부터 선택되고;
- [0248] R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 환과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;
- [0249] R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;
- [0250] 각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR^{8,9}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR^{8,9}, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR^{8,9} 로부터 선택되고;
- [0251] R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12} 로부터 선택되거나,
- [0252] 또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0253] 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12} 로부터 선택되고;
- [0254] R⁶ 은 NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12} 로부터 선택되고;
- [0255] 각각의 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C₁₋₃알킬, C₁₋₃할로알킬, 및 C₁₋₃알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및
- [0256] 각각의 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].
- [0257] 하기가 본원에 제공된다:
- [0258] **구현예 82:** 하기 구조 화학식 (VIIa) 을 갖는 화합물 또는 이의 염:



[0259]

[0260]

[0261]

[0262]

[0263]

[0264]

[0265]

[0266]

[0267]

[0268]

[0269]

[0270]

[0271]

[식 중,

X 는 N 및 CR^{6c}로부터 선택되고;

Y 는 N 및 CR^{6d}로부터 선택되고;

R¹ 및 R² 는 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, C₃₋₆헤테로시클로알킬, C₅₋₁₀아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환되거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R⁵ 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

R³ 은 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R⁵ 는 독립적으로 NR^{8,9}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR⁸, NR⁷C(O)R⁸, NR⁷C(O)OR⁸, NR⁷C(O)NR^{8,9}, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, 및 C(O)NR^{8,9}로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되거나,

또는 R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶ 기로 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되고;

R⁶ 은 NR^{11,12}, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C₃₋₆시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹⁰C(O)OR¹¹, NR¹⁰C(O)NR^{11,12}, C(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, 및 C(O)NR^{11,12}로부터 선택되고;

각각의 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, C₁₋₃알킬, C₁₋₃할로알킬, 및 C₁₋₃알콕시로 임의 치환되거나; 또는 R⁷, R⁸ 및 R⁹ 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고; 및

각각의 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 는 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시 및 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; 또는 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹² 중 임의의 2 개는 이들이 부착된 원자와 함께 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를

형성할 수 있음].

[0272] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:

[0273] **구현예 83:** 구현예 81 또는 82 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 페닐 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0274] **구현예 84:** 구현예 81 - 83 중 어느 하나에 있어서, X 는 CR^{6c} 이고 Y 는 N 인 화합물 또는 이의 염.

[0275] **구현예 85:** 구현예 81 - 84 중 어느 하나에 있어서, R^{6c} 는 H, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0276] **구현예 86:** 구현예 85 에 있어서, R^{6c} 는 H 및 알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0277] **구현예 87:** 구현예 86 에 있어서, R^{6c} 는 H 및 메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0278] **구현예 88:** 구현예 86 에 있어서, R^{6c} 는 메틸인 화합물 또는 이의 염.

[0279] **구현예 89:** 구현예 81 - 88 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0280] **구현예 90:** 구현예 81 - 88 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0281] **구현예 91:** 구현예 89 에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

[0282] **구현예 92:** 구현예 89 에 있어서, R^1 및 R^2 중 정확히 1 개가 시클로프로필 및 옥세탄-3-일로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

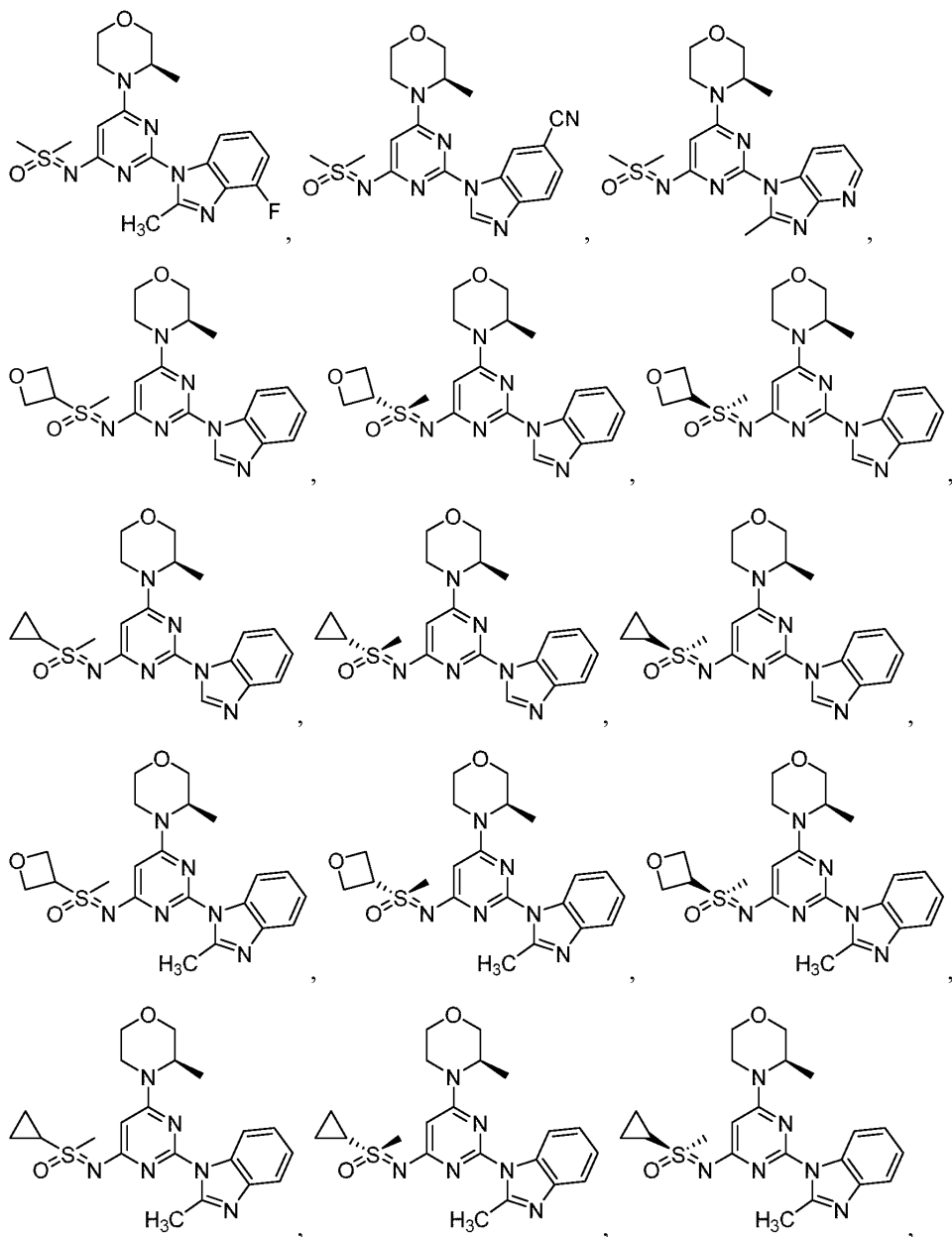
[0283] **구현예 93:** 구현예 91 에 있어서, R^1 및 R^2 중 정확히 1 개가 시클로프로필인 화합물 또는 이의 염.

[0284] **구현예 94:** 구현예 91 에 있어서, R^1 및 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

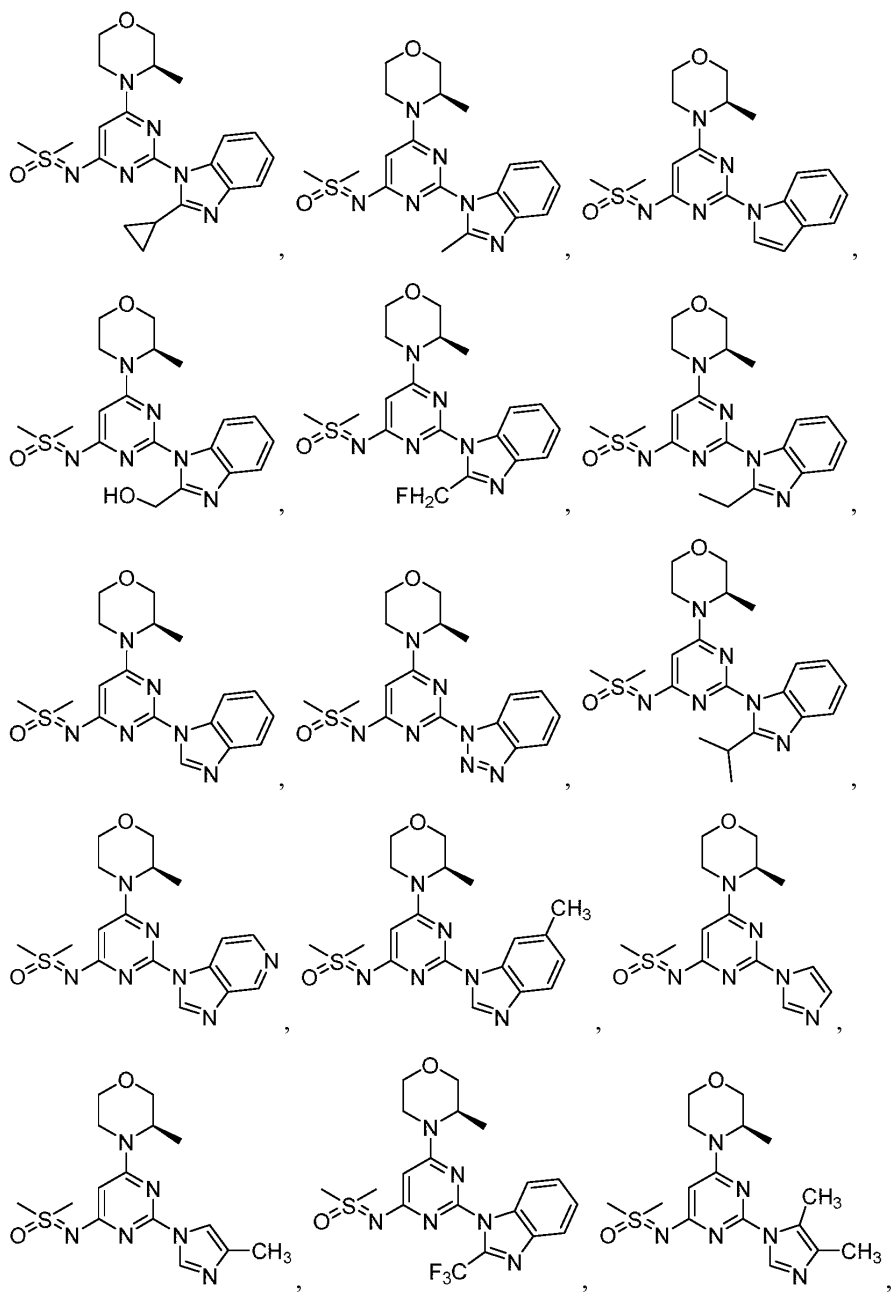
[0285] **구현예 95:** 구현예 81 - 93 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{1-4} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0286]

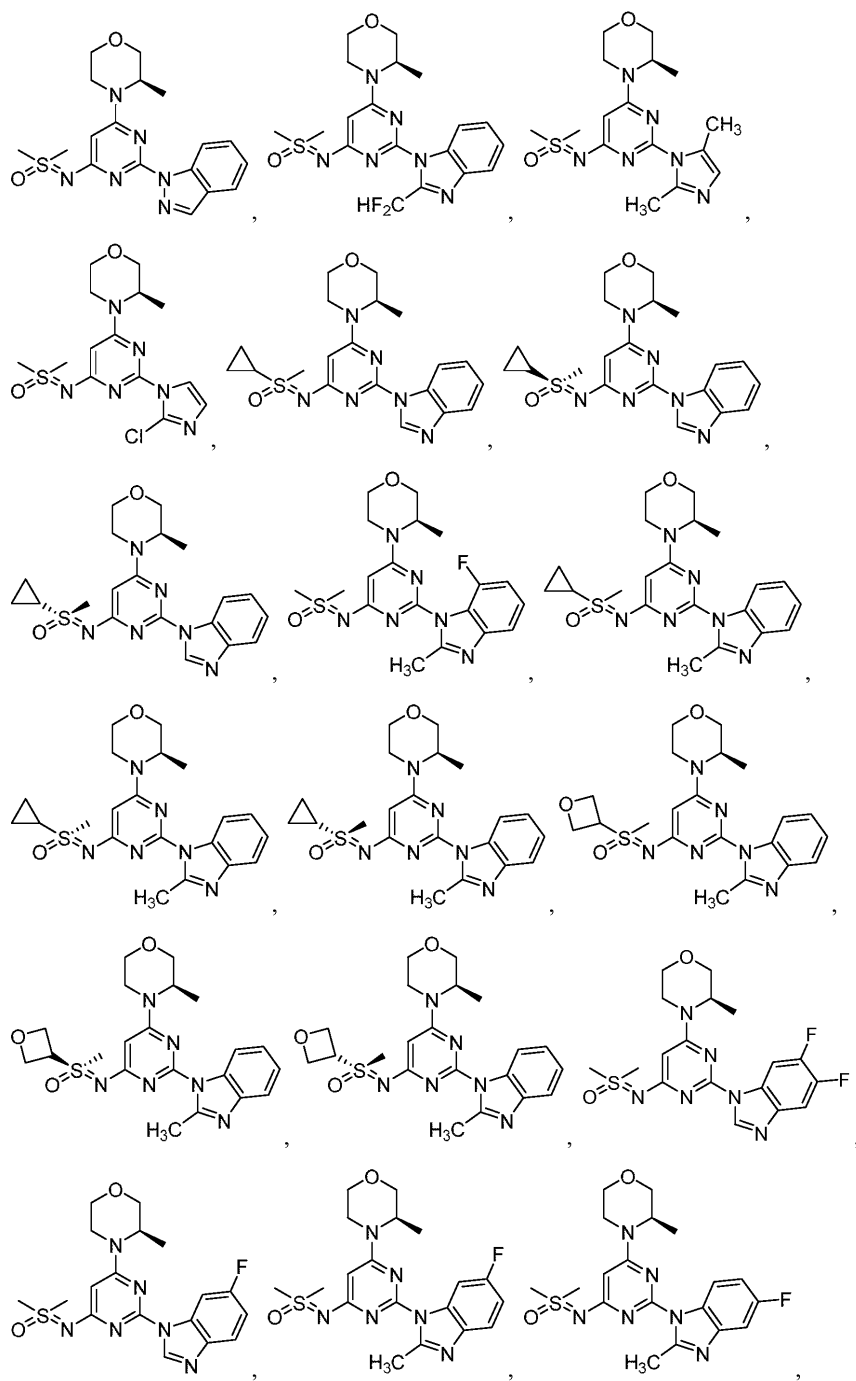
구현예 96: 구현예 81 에 있어서, 화합물이



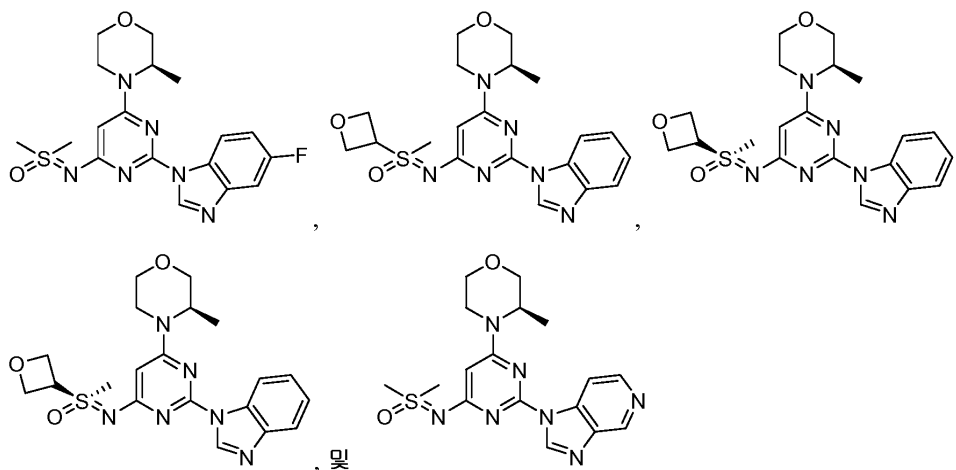
[0287]



[0288]



[0289]



[0290]

[0291] , 또는 이의 염으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0292] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0293] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0294] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피롤, 피라졸, 및 이미다졸로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된다.

[0295] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0296] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 피리딘 고리를 형성한다.

[0297] (IV) 및 (IVa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 아릴 고리를 형성한다.

[0298] (IV) 및 (IVa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 페닐 고리를 형성한다.

[0299] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^6 은 할로젠, 시아노, 알킬, 할로알킬, 및 시클로알킬로부터 선택된다.

[0300] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, X 는 N 이고 Y 는 CR^{6c} 이다.

[0301] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, X 는 CR^{6c} 이고 Y 는 N 이다.

[0302] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정

구현예에서, X 및 Y 는 모두 CR^{6c} 이다.

- [0303] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택된다.
- [0304] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택된다.
- [0305] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6b} 는 H 이다.
- [0306] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6a} 는 H 이다.
- [0307] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NH_2 , 할로젠, 시아노, 알킬, OR^{11} , 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택된다.
- [0308] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, 최대 1 개의 R^{6c} 가 H 가 아니다.
- [0309] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^{6c} 는 H 이다.
- [0310] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된다.
- [0311] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된다.
- [0312] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된다.
- [0313] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0314] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 메틸이다.
- [0315] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택된다.
- [0316] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정

구현예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{1-4} 알킬이다.

[0317] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 메틸이다.

[0318] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택된다.

[0319] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 중 하나는 시클로프로필 및 옥세탄-3-일로부터 선택된다.

[0320] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 메틸이다.

[0321] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0322] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 5-7 원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0323] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 티안 및 티오모르폴린에서 선택되는 5-7 원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 이들 중 하나는 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된다.

[0324] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

[0325] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, OR^8 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택된다.

[0326] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $C(O)R^8$ 및 $C(O)OR^8$ 로부터 선택된다.

[0327] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환된다.

[0328] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^3 은 H 이다.

[0329] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.

[0330] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 플루오로알킬로부터 선택된다.

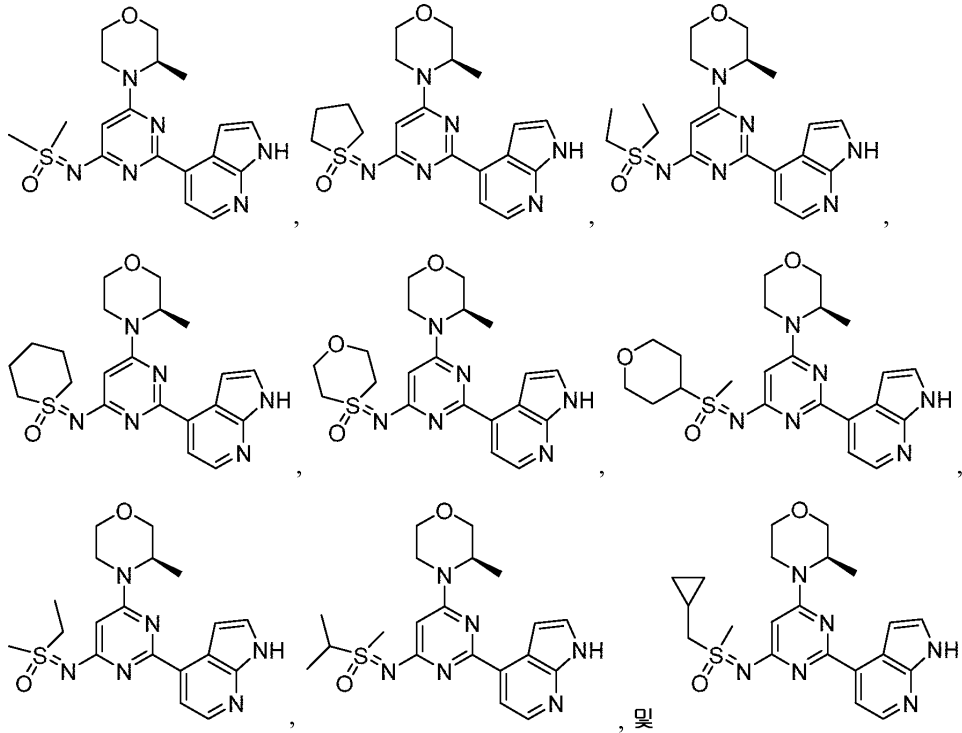
[0331] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^3 은 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0332] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다.

[0333] (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, R^3 은 메틸이다.

[0334] (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V), (Va), (VI), (VIa), (VII), (VIIa) 에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물의 특정 구현예에서, 언급되는 임의의 알콕시는 C_{1-3} 알콕시이다.

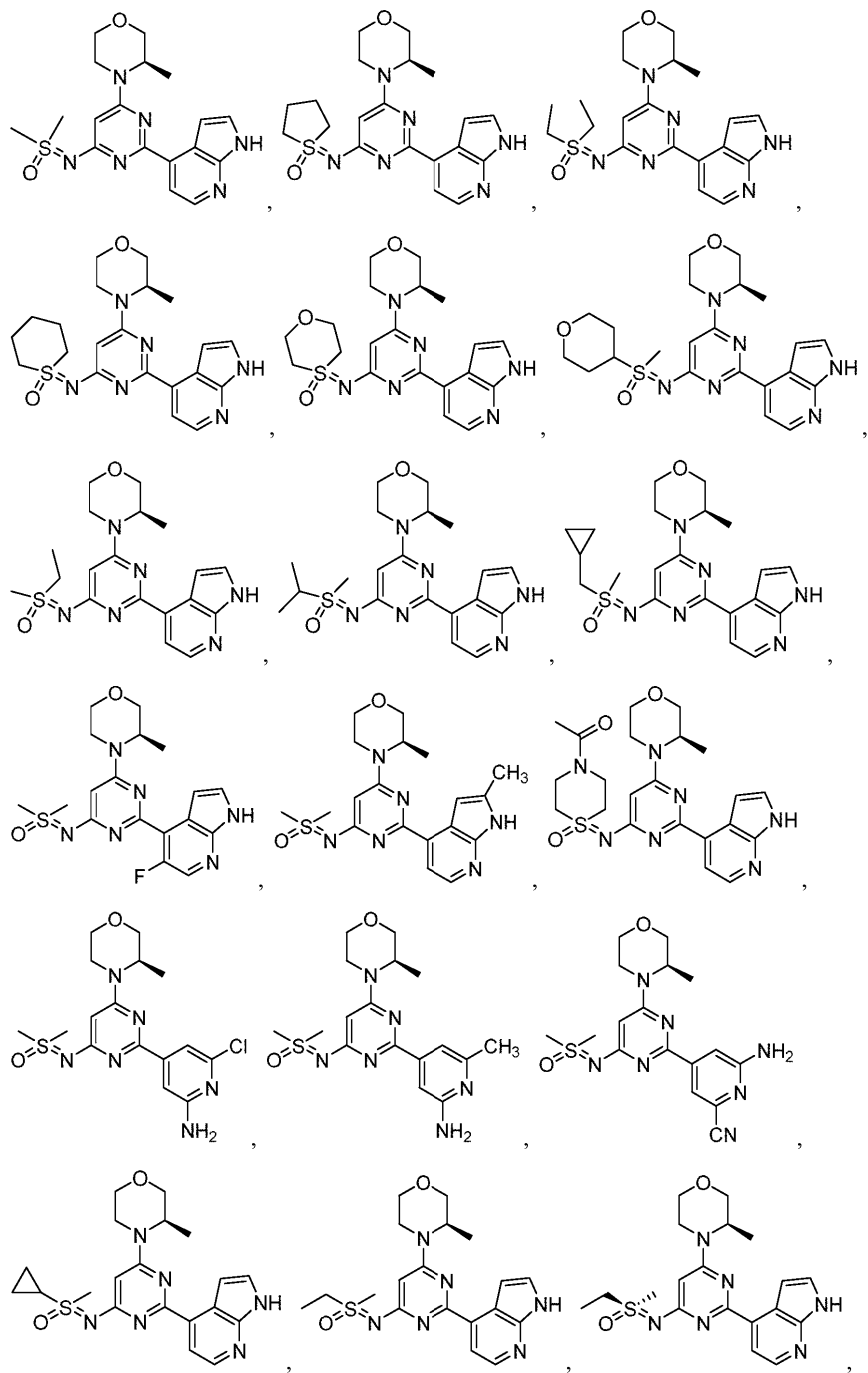
[0335] 특정 구현예에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



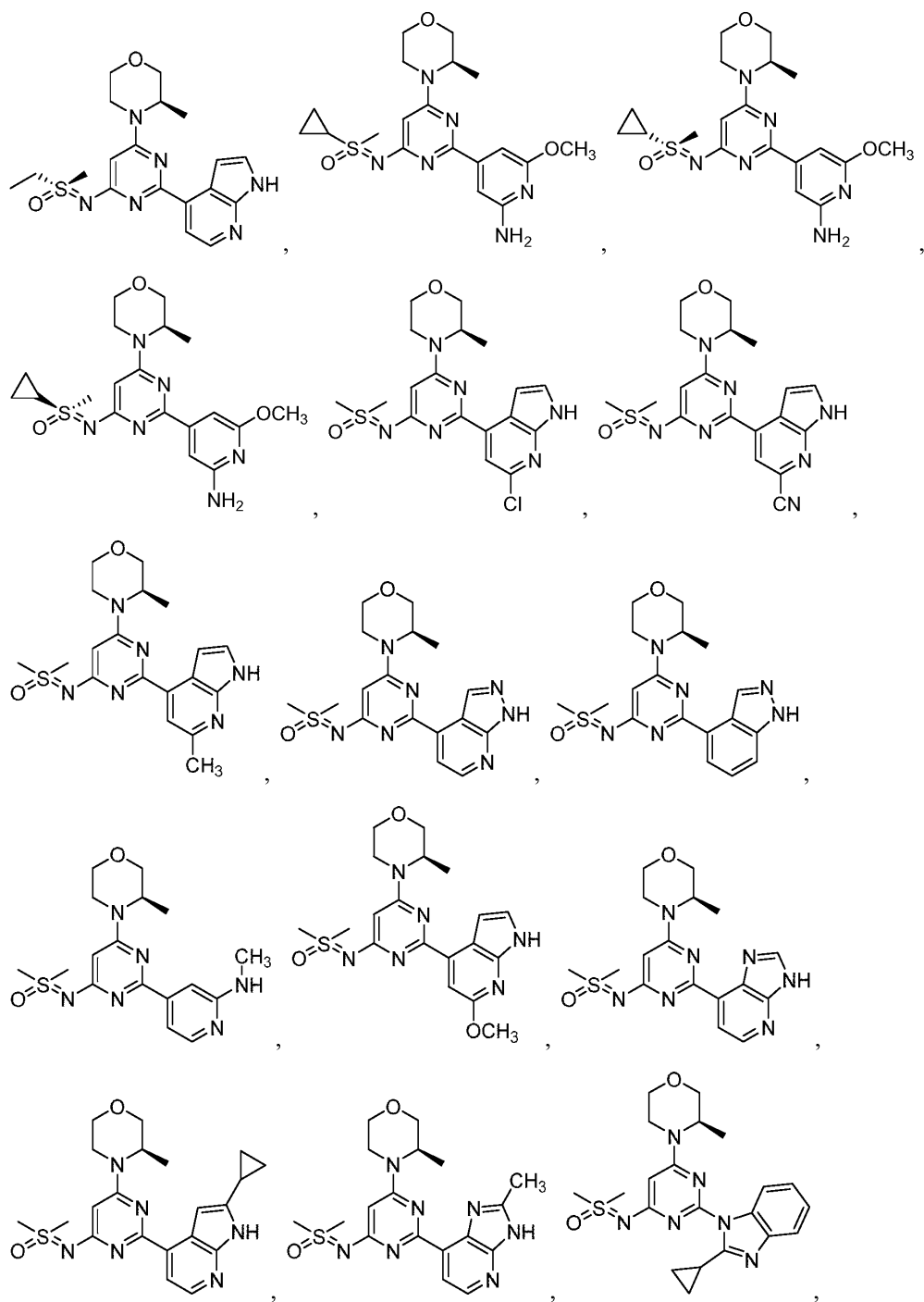
[0336]

[0337] 또는 전술한 것 중 임의의 것의 염.

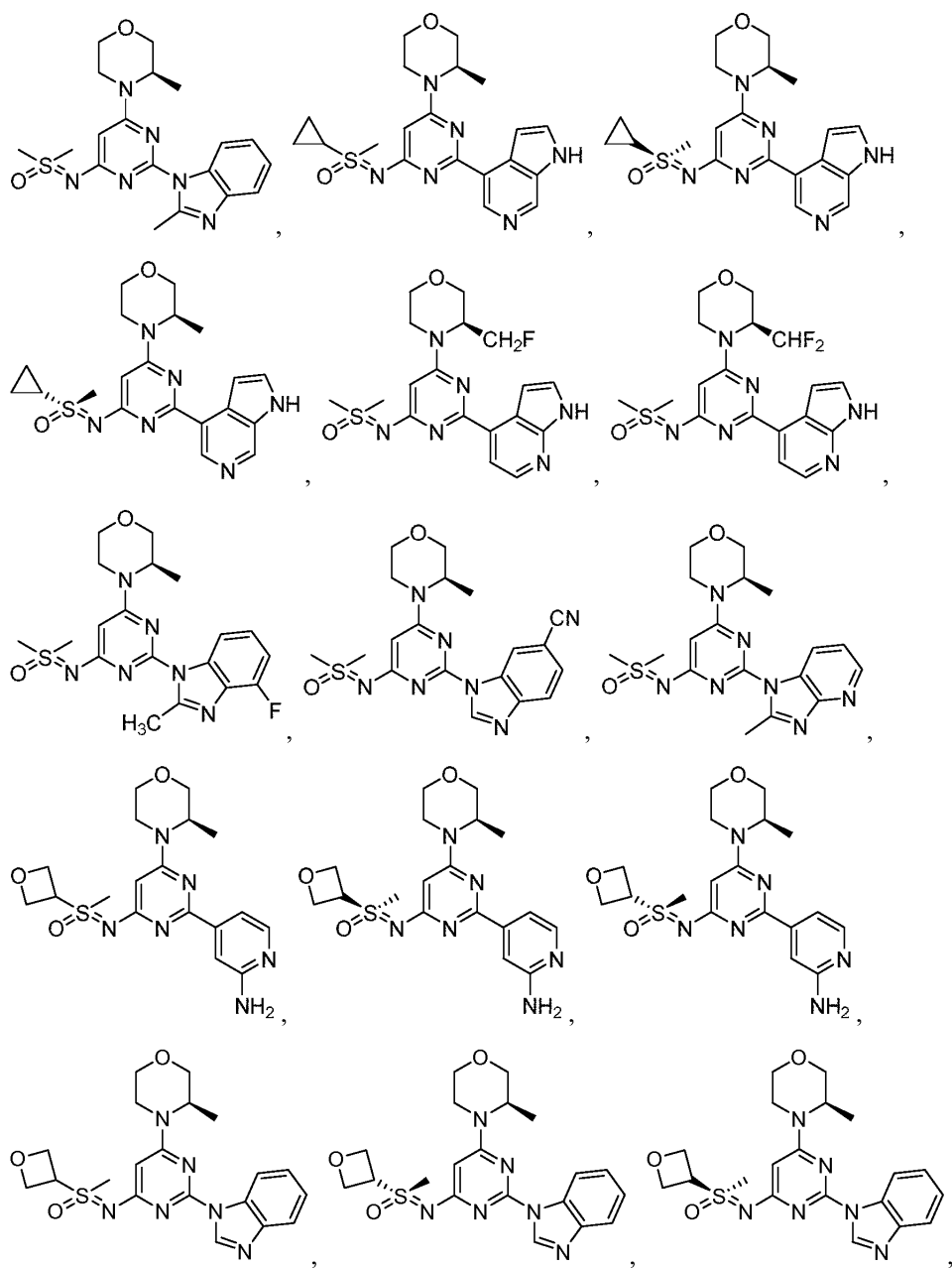
[0338] 특정 구현예에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



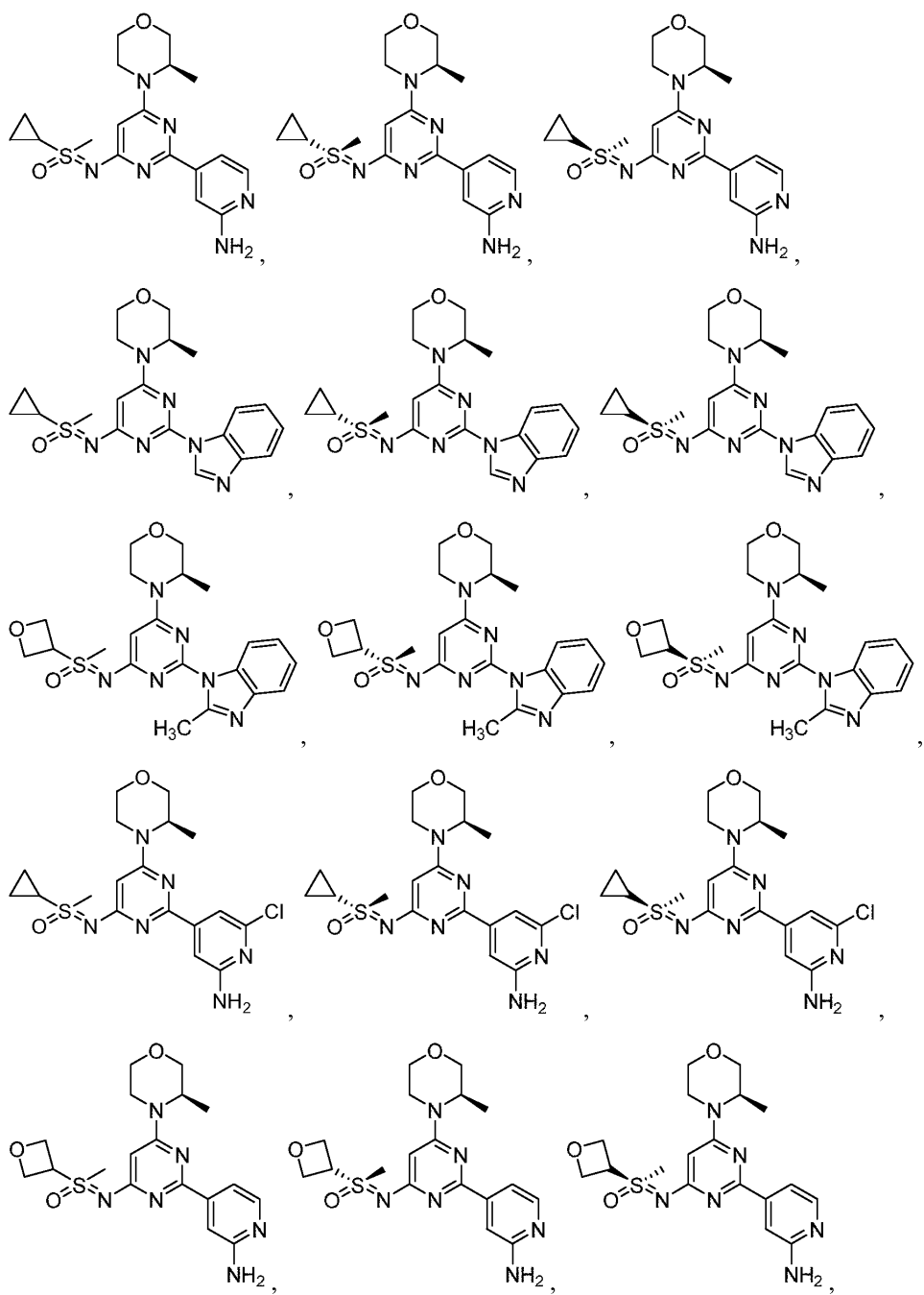
[0339]



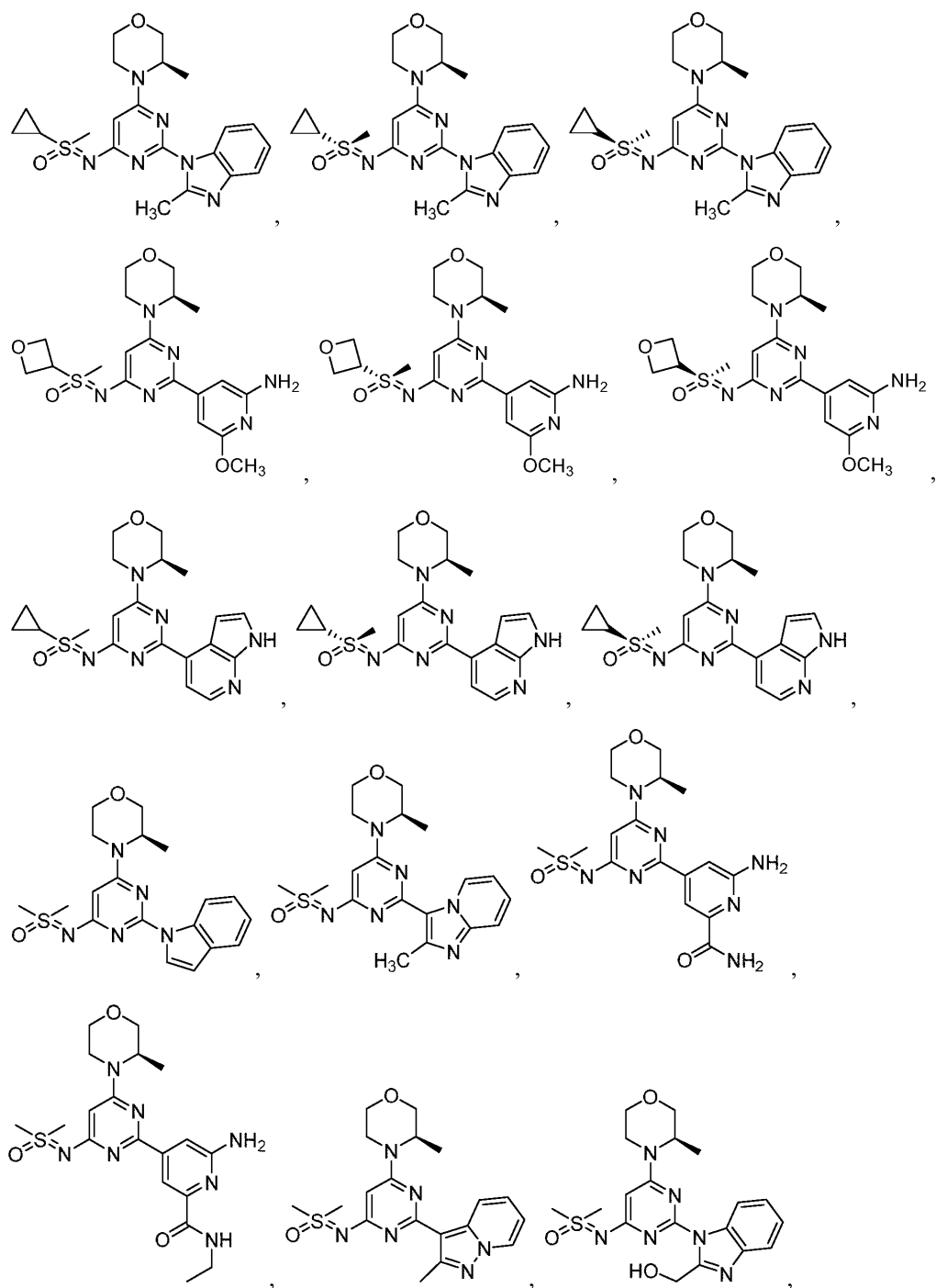
[0340]



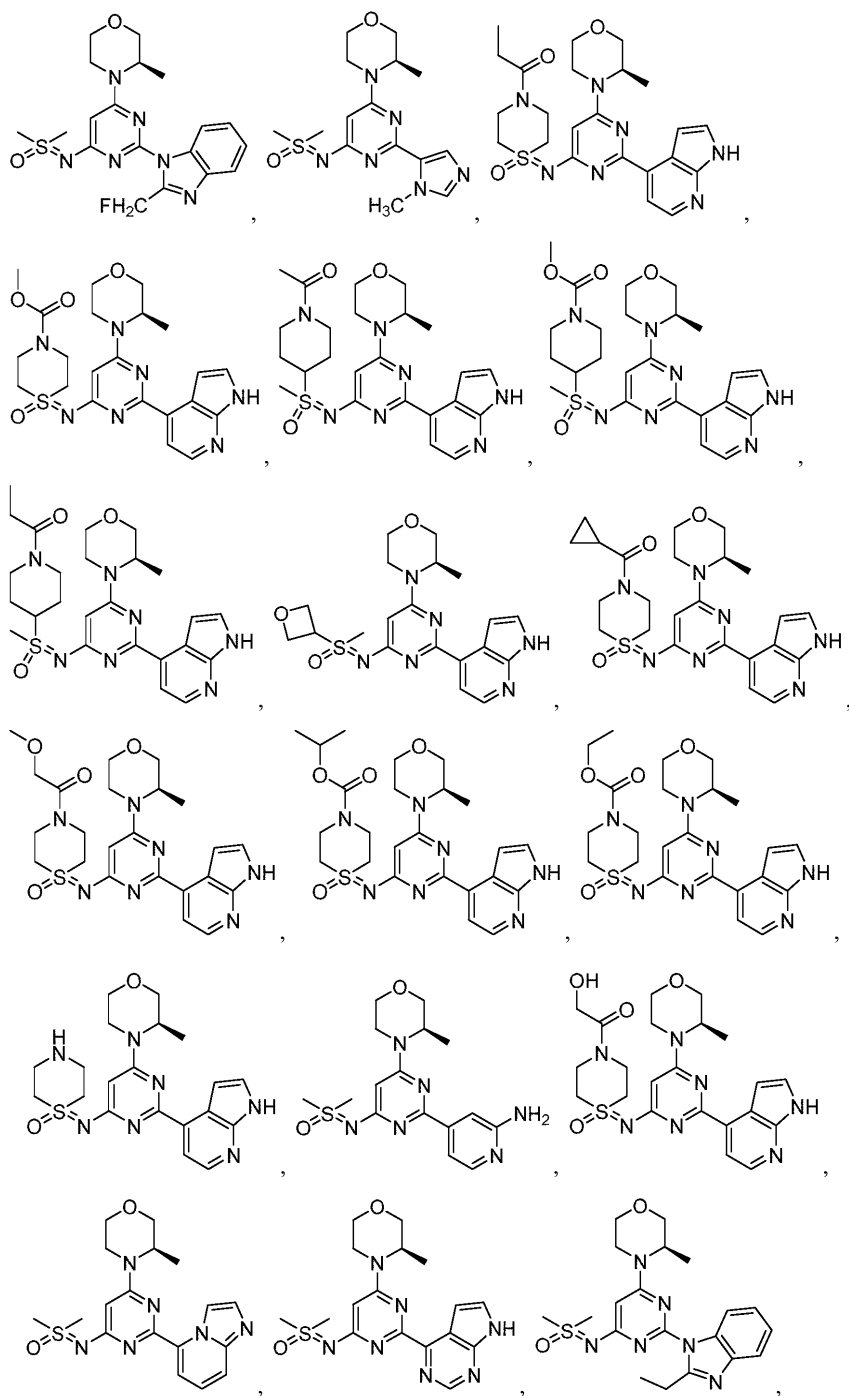
[0341]



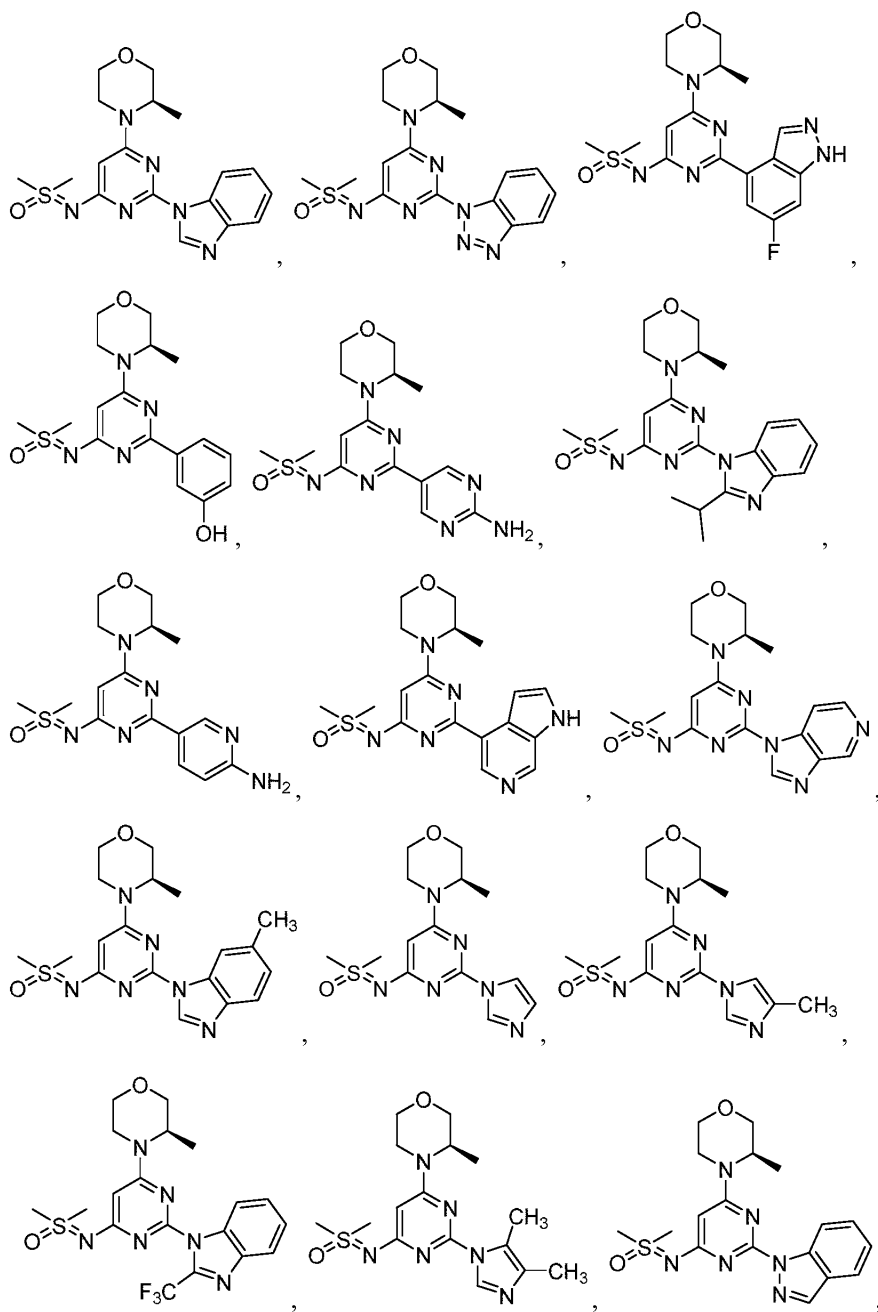
[0342]



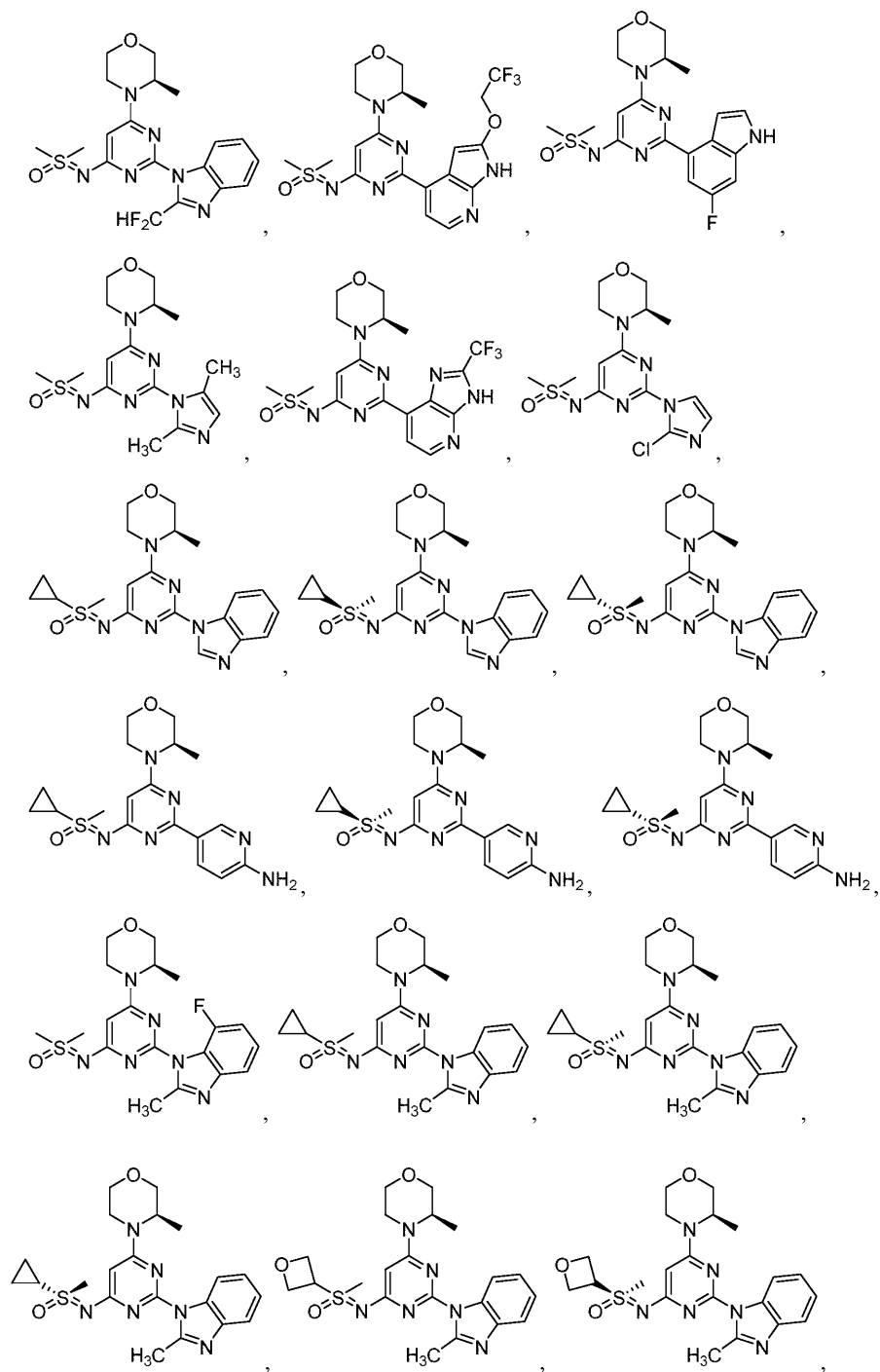
[0343]



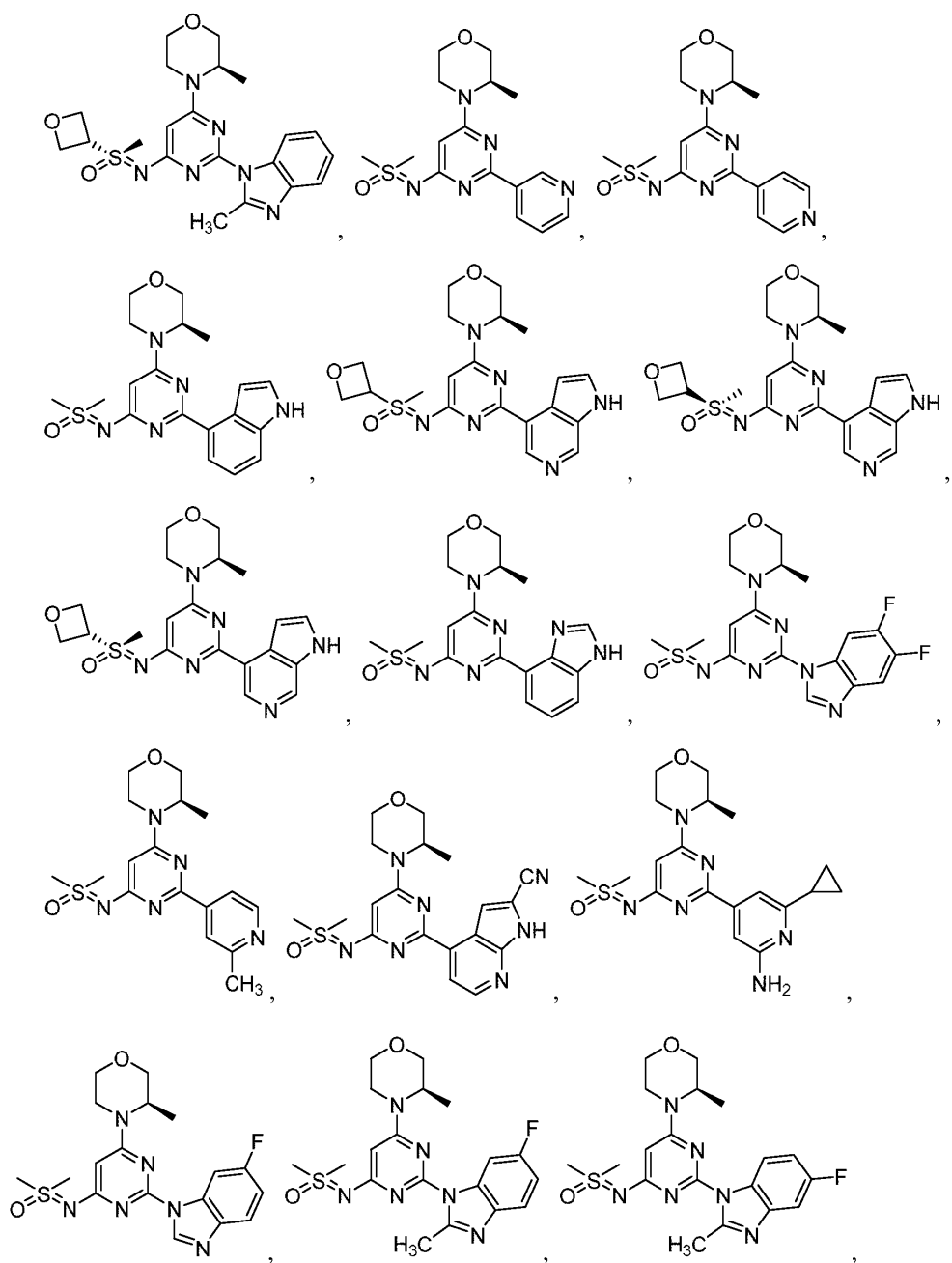
[0344]



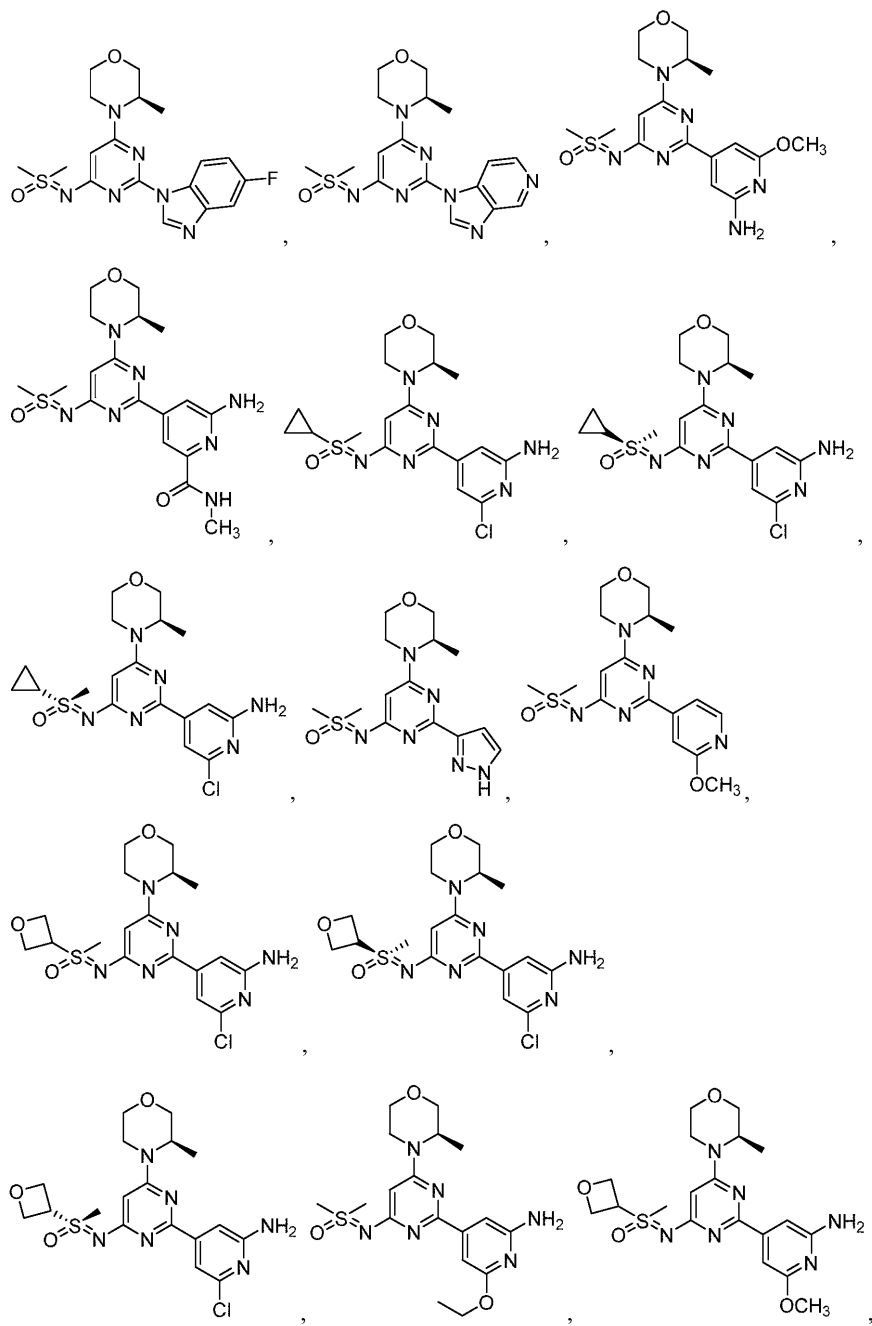
[0345]



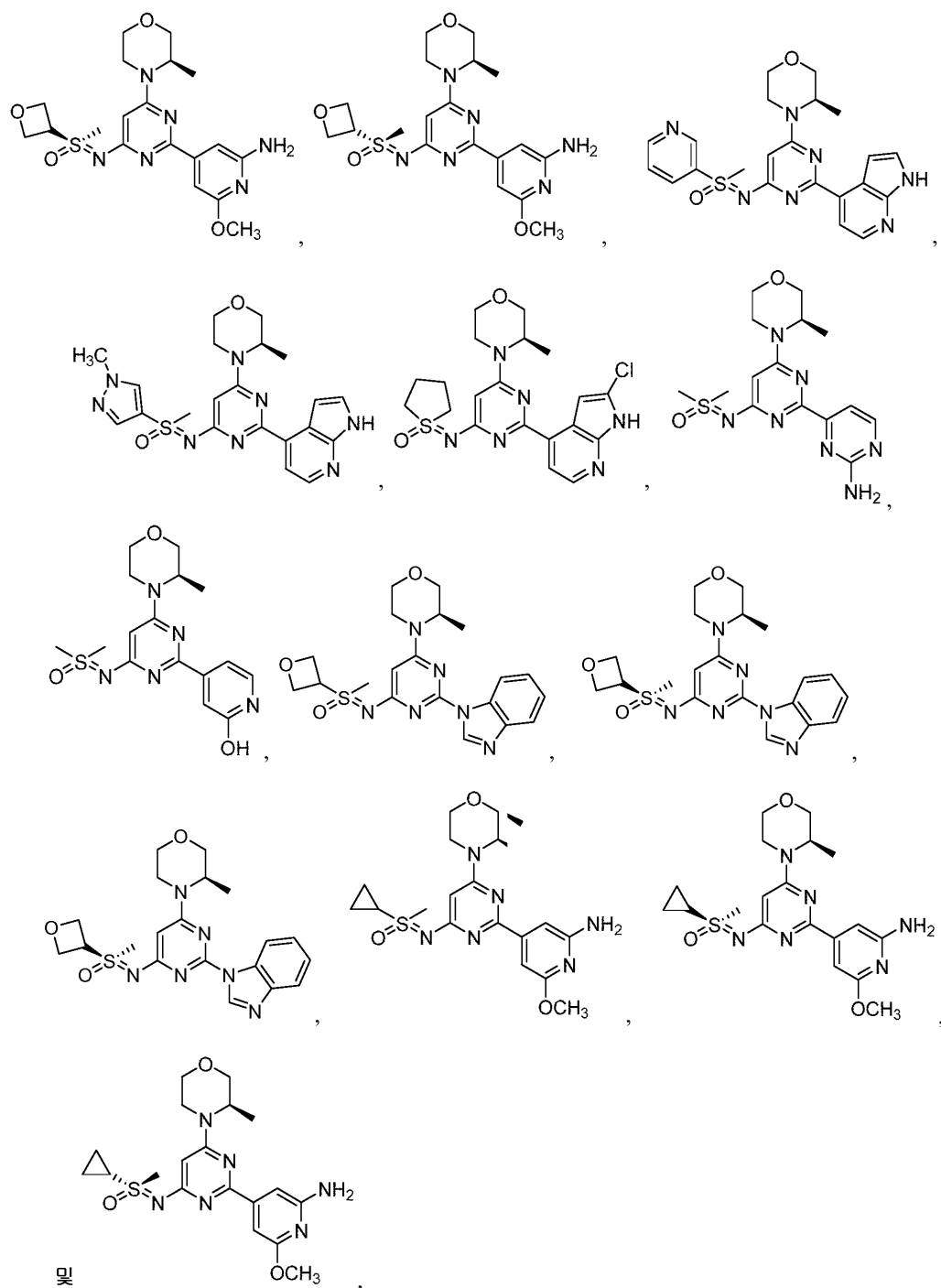
[0346]



[0347]



[0348]



및

[0349]

[0350] 또는 전술한 것 중 임의의 것의 염.

[0351] 본 개시는 추가의 구현예를 제공한다:

[0352] **구현예 97:** 구현예 50, 51, 71, 72, 76, 77, 81, 또는 82 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b}는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R⁶기로 임의 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0353] 구현예 98: 구현예 97 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0354] 구현예 99: 구현예 98 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 피롤, 피라졸, 및 이미다졸로부터 선택되는 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R⁶ 기로 임의 치환되는 화합물

또는 이의 염.

- [0355] **구현예 100:** 구현예 97 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.
- [0356] **구현예 101:** 구현예 100 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 피리딘 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.
- [0357] **구현예 102:** 구현예 81 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환된 아릴 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.
- [0358] **구현예 103:** 구현예 102 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 개재 원자와 함께 결합하여 1 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환된 페닐 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.
- [0359] **구현예 104:** 구현예 97 - 103 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 할로젠, 시아노, 알킬, 할로알킬, 및 시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0360] **구현예 105:** 구현예 50 - 104 중 어느 하나에 있어서, X 는 N 이고 Y 는 CR^{6c} 인 화합물 또는 이의 염.
- [0361] **구현예 106:** 구현예 50 - 104 중 어느 하나에 있어서, X 는 CR^{6c} 이고 Y 는 N 인 화합물 또는 이의 염.
- [0362] **구현예 107:** 구현예 50 - 104 중 어느 하나에 있어서, X 및 Y 는 모두 CR^{6c} 인 화합물 또는 이의 염.
- [0363] **구현예 108:** 구현예 50 - 81 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11,12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11,12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, 및 $C(O)NR^{11,12}$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0364] **구현예 109:** 구현예 108 에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 독립적으로 H, $NR^{11,12}$, 할로젠, 알킬, 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0365] **구현예 110:** 구현예 108 또는 109 에 있어서, R^{6b} 는 H 인 화합물 또는 이의 염.
- [0366] **구현예 111:** 구현예 108, 109, 또는 110 중 어느 하나에 있어서, R^{6a} 는 H 인 화합물 또는 이의 염.
- [0367] **구현예 112:** 구현예 50 - 111 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^{6c} 및 R^{6d} 는 독립적으로 H, NH_2 , 할로젠, 시아노, 알킬, OR^{11} , 및 $C(O)NR^{11,12}$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0368] **구현예 113:** 구현예 112 에 있어서, 최대 1 개의 R^{6c} 가 H 가 아닌 화합물 또는 이의 염.
- [0369] **구현예 114:** 구현예 112 에 있어서, R^{6c} 는 H 인 화합물 또는 이의 염.
- [0370] **구현예 115:** 구현예 1 - 114 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6 원 헤테로시클로알킬, C_{5-10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.
- [0371] **구현예 116:** 구현예 115 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.
- [0372] **구현예 117:** 구현예 116 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알

킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0373] **구현예 118:** 구현예 115 - 117 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 염.

[0374] **구현예 119:** 구현예 118 에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

[0375] **구현예 120:** 구현예 116 에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0376] **구현예 121:** 구현예 120 에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 C_{1-4} 알킬인 화합물 또는 이의 염.

[0377] **구현예 122:** 구현예 121 에 있어서, R^1 및 R^2 중 적어도 하나가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

[0378] **구현예 123:** 구현예 121 또는 122 에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나가 C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0379] **구현예 124:** 구현예 123 에 있어서, R^1 및 R^2 중 하나가 시클로프로필 및 옥세탄-3-일로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0380] **구현예 125:** 구현예 122 에 있어서, R^1 및 R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 염.

[0381] **구현예 126:** 구현예 1 - 111 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환된 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0382] **구현예 127:** 구현예 126 에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환된 5-7 원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0383] **구현예 128:** 구현예 127 에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 티안 및 티오모르폴린로부터 선택되는 5-7 원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고, 이들 중 하나는 1 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0384] **구현예 129:** 구현예 126 에 있어서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 황과 함께 4, 5, 6, 또는 7-원 헤테로시클로알킬 고리를 형성하는 화합물 또는 이의 염.

[0385] **구현예 130:** 구현예 115, 116, 117, 118, 119, 126, 127, 또는 128 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠, 시아노, 하이드록시, OR^8 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, 및 $C(O)NR^8R^9$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0386] **구현예 131:** 구현예 130 에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 $C(O)R^8$ 및 $C(O)OR^8$ 로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

[0387] **구현예 132:** 구현예 130 또는 또는 131 에 있어서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-6 원 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, 이들 중 임의의 것은 할로, 하이드록시, 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되는 화합물 또는 이의 염.

[0388] **구현예 133:** 구현예 1 - 132 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 H 인 화합물 또는 이의 염.

[0389] **구현예 134:** 구현예 1 - 132 중 어느 하나에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.

- [0390] **구현예 135:** 구현예 134 에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 플루오로알킬로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0391] **구현예 136:** 구현예 135 에 있어서, R^3 이 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물 또는 이의 염.
- [0392] **구현예 137:** 구현예 134 에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬인 화합물 또는 이의 염.
- [0393] **구현예 138:** 구현예 137 에 있어서, R^3 이 메틸인 화합물 또는 이의 염.
- [0394] 또한, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.
- [0395] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0396] 특정 구현예에서, 경구 약학 조성물은 정제 및 캡슐에서 선택된다.
- [0397] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 비경구 투여용으로 제형화된다.
- [0398] 본 발명은 또한 ATR 키나아제를 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 적어도 하나의 ATR 키나아제 기능을 저해하는 방법에 관한 것이다. 세포 표현형, 세포 증식, ATR 키나아제의 활성, 활성 ATR 키나아제에 의해 생성된 생화학적 산출량의 변화, ATR 키나아제의 발현, 또는 ATR 키나아제와 자연적 결합 파트너의 결합이 모니터링될 수 있다. 이러한 방법은 질환 치료 방식, 생물학적 검정, 세포 검정, 생화학적 검정 등일 수 있다.
- [0399] 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염의 치료적 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법이 또한 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.
- [0400] 특정 구현예에서, ATR 키나아제-매개 질환은 증식성 질환이다.
- [0401] 특정 구현예에서, 증식성 질환은 골수증식성 장애이다.
- [0402] 특정 구현예에서, 증식성 질환은 암이다.
- [0403] 특정 구현예에서, 암은 림프종이다.
- [0404] 특정 구현예에서, 암은 B 세포 림프종이다.
- [0405] 특정 구현예에서, 암은 췌장암이다.
- [0406] 또한, 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염; 또는 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 약학 조성물이 제공된다. 어느 경우든, 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.
- [0407] ATR 키나아제-매개 질환의 치료용 의약으로서 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염이 또한 본원에 제공된다. 어느 경우든, 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다. 특정 구현예에서, ATR 키나아제-매개 질환은 증식성 질환이다. 특정 구현예에서, 증식성 질환은 골수증식성 장애이다. 특정 구현예에서, 증식성 질환은 암이다. 특정 구현예에서, 암은 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 췌장암이다.
- [0408] 또한, 의약으로서 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염의 용도; 또는 의약으로서 본원에 개시된 바와 같은 약학 조성물의 용도가 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.
- [0409] 또한, ATR 키나아제-매개 질환의 치료를 위한 의약으로서 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염의 용도; 또는 ATR 키나아제-매개 질환의 치료를 위한 의약으로서 본원에 개시된 바와 같은 약학 조성물의 용도; ATR 키나아제-매개 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 이의 염; 또는 ATR 키나아제-매개 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 약학

조성물; 또는 ATR 키나아제-매개 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 또는 그의 염의 용도; 또는 ATR 키나아제-매개 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 약학 조성물의 용도가 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.

이들 경우에서, 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다. 특정 구현예에서, ATR 키나아제-매개 질환은 증식성 질환이다. 특정 구현예에서, 증식성 질환은 골수증식성 장애이다. 특정 구현예에서, 증식성 질환은 암이다. 특정 구현예에서, 암은 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 B 세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 암은 췌장암이다.

[0410] ATR 키나아제와 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 그의 염을 접촉시키는 것을 포함하는, ATR 키나아제의 저해 방법이 또한 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.

[0411] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 그의 염의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 효과를 달성하기 위한 방법이 또한 본원에 제공되며, 여기서 효과는 인지 향상에서 선택된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.

[0412] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 또는 그의 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 ATR 키나아제-매개 기능의 조절 방법이 또한 제공된다. 특정 구현예에서, 화합물은 구현예 1-138 중 어느 하나를 포함하여 상기 구현예 중 어느 하나에 개시된 것이다.

[0413] 용어

[0414] 본원에서 사용되는 바와 같은 하기 용어는 나타난 의미를 갖는다.

[0415] 값 범위가 개시되고 표기 " n_1 내지 ... n_2 " 또는 " n_1 과 ... n_2 사이" 가 사용되는 경우 (n_1 및 n_2 는 수임), 달리 명시되지 않는 한, 이러한 표기는 수 그 자체 및 그들 사이의 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 범위는 말단 값 사이에서 및 말단 값을 포함하여 적분 또는 연속적일 수 있다. 예를 들어, 범위 "2 내지 6 개 탄소" 는, 탄소가 정수 단위로 존재하므로, 2, 3, 4, 5 및 6 개 탄소 원자를 포함하는 것으로 의도된다. 비교하여, 예를 들어 범위 "1 내지 3 μM (마이크로몰)" 은 1 μM , 3 μM , 및 유효 숫자의 임의의 수 사이의 모든 것 (예를 들어, 1.255 μM , 2.1 μM , 2.9999 μM 등) 을 포함하는 것을 의도된다.

[0416] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "약" 은 오차 범위 내에서 변수와 같은 값을 나타내도록 수식하는 수치를 한정하는 것으로 의도된다. 데이터의 표 또는 차트에서 주어진 평균 값에 대한 표준 편차와 같은 특정한 오차 범위가 인용되지 않는 경우, 용어 "약" 은 유효 숫자를 고려하여, 인용된 값을 포함하는 범위 및 숫자를 반올림하거나 내림하여 포함될 수 있는 범위도 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0417] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아실" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알케닐, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 임의의 다른 모이어티에 부착된 카르보닐에 있어서, 카르보닐에 부착된 원자가 탄소인 것을 의미한다. "아세틸" 기는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 기를 의미한다. "알킬카르보닐" 또는 "알카노일" 기는 카르보닐기를 통해 모체 (parent) 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 의미한다. 이러한 기의 예는 메틸카르보닐 및 에틸카르보닐을 포함한다. 아실기의 예는 포르밀, 알카노일 및 아로일을 포함한다.

[0418] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 이중 결합을 갖고 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 알케닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 용어 "알케닐렌" 은 에테닐렌 [$(-\text{CH}=\text{CH}-)$, $(-\text{C}::\text{C}-)$] 과 같은 둘 이상의 위치에서 부착된 탄소-탄소 이중 결합계를 의미한다. 적합한 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 1,4-부타디에닐 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알케닐" 은 "알케닐렌" 기를 포함할 수 있다.

[0419] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 에테르 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 알킬은 하기 정의된 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시, *n*-부톡시, 이소-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시 등을 포함한다.

[0420] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 알킬은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 추가의 구현예에서, 알킬은 1 내지 8 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 알킬기는 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소

부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 옥틸, 노닐 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬렌" 은, 단독으로 또는 조합하여, 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$) 과 같은 둘 이상의 위치에서 부착된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소에서 유래하는 포화 지방족 기를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알킬" 은 "알킬렌" 기를 포함할 수 있다.

- [0421] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, 아미노기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 알킬기를 의미한다. 적합한 알킬아미노기는 모노- 또는 디알킬화된, 형성 기, 예를 들어 *N*-메틸아미노, *N*-에틸아미노, *N,N*-디메틸아미노, *N,N*-에틸메틸아미노 등일 수 있다.
- [0422] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬리덴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 탄소-탄소 이중 결합의 1 개 탄소 원자가 알케닐기가 부착되는 모이어티에 속하는 알케닐기를 의미한다.
- [0423] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬티오" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알킬 티오에테르 (R-S-) 라디칼을 의미하며 여기서 용어 알킬은 상기 정의된 바와 같고 황은 단일하게 또는 이중으로 산화될 수 있다. 적합한 알킬 티오에테르 라디칼의 예는 메틸티오, 에틸티오, *n*-프로필티오, 이소프로필티오, *n*-부틸티오, 이소-부틸티오, *sec*-부틸티오, *tert*-부틸티오, 메탄술폰닐, 에탄술폰닐 등을 포함한다.
- [0424] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알키닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 삼중 결합을 갖고 2 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 구현예에서, 알키닐은 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다. 추가의 구현예에서, 알키닐은 2 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다. 용어 "알키닐렌" 은 에티닐렌 ($-\text{C}::\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$) 과 같은 2 개 위치에서 부착된 탄소-탄소 삼중 결합을 의미한다. 알키닐 라디칼의 예는 에티닐, 프로피닐, 하이드록시프로피닐, 부틴-1-일, 부틴-2-일, 펜틴-1-일, 3-메틸부틴-1-일, 헥신-2-일 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "알키닐" 은 "알키닐렌" 기를 포함할 수 있다.
- [0425] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아미도" 및 "카르바모일" 은, 단독으로 또는 조합하여, 카르보닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 하기 기재된 바와 같은 아미노기를 의미한다 (반대의 경우도 마찬가지임). 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "C-아미도" 는, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RR}')$ 기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "N-아미도" 는, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같거나 지정된 구체적으로 열거된 "R" 기에 의해 정의된 바와 같은, $\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 기를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아실아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, 아미노기를 통해 모체 모이어티에 부착된 아실기를 포함한다. "아실아미노" 기의 예는 아세틸아미노 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$) 이다.
- [0426] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, $-\text{NRR}'$ 를 의미하며 여기서 R 및 R' 는 독립적으로 수소, 알킬, 아실, 헤테로알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬 (그중 임의의 것은 그 자체가 임의 치환될 수 있음) 에서 선택된다. 추가적으로, R 및 R' 는 조합되어 헤테로시클로알킬 (그중 어느 하나는 임의 치환될 수 있음) 을 형성할 수 있다.
- [0427] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 폴리시클릭 고리 시스템이 함께 융합되는, 1, 2 또는 3 개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족 시스템을 의미한다. 용어 "아릴" 은 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트릴과 같은 방향족 기를 포함한다.
- [0428] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알케닐" 또는 "아르알케닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알케닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0429] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알콕시" 또는 "아르알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 알콕시기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0430] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알킬기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0431] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알키닐" 또는 "아르알키닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, 알키닐기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0432] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴알카노일" 또는 "아르알카노일" 또는 "아로일" 은, 단독으로 또는 조합하여, 아릴-치환된 알칸카르복실산에서 유래하는 아실 라디칼, 예컨대 벤조일, 나프토일, 페닐아세틸, 3-페닐

프로피오닐 (히드로신나모일), 4-페닐부티릴, (2-나프틸)아세틸, 4-클로로히드로신나모일 등을 의미한다.

- [0433] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 아릴옥시는, 단독으로 또는 조합하여, 옥시를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 아릴기를 의미한다.
- [0434] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "벤조" 및 "벤즈" 는, 단독으로 또는 조합하여, 벤젠에서 유래하는 이가 라 디칼 $C_6H_4\cdot$ 를 의미한다. 예는 벤조티오펜 및 벤즈이미다졸을 포함한다.
- [0435] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르바메이트" 는, 단독으로 또는 조합하여, 질소 또는 산 말단으로부터 모체 분자 모이어티에 부착될 수 있으며 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환될 수 있는 카르복산 ($-NHCOO-$) 의 에스테르를 의미한다.
- [0436] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "O-카르바밀" 은, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같은 $-OC(O)NRR'$ 기를 의미한다.
- [0437] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "N-카르바밀" 은, 단독으로 또는 조합하여, R 및 R' 가 본원에 정의된 바와 같은 $ROC(O)NR'$ 기를 의미한다.
- [0438] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르보닐" 은, 단독으로인 경우 포르밀 [$-C(O)H$] 을 포함하며 조합으로인 경우는 $-C(O)-$ 기를 포함한다.
- [0439] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "카르복실" 또는 "카르복시" 는, $-C(O)OH$ 또는 상응하는 "카르복실레이트" 음이온 (카르복실산 염에서와 같음) 을 의미한다. "O-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의된 바와 같은 $RC(O)O-$ 기를 의미한다. "C-카르복시" 기는 R 이 본원에서 정의된 바와 같은 $-C(O)OR$ 기를 의미한다.
- [0440] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시아노" 는, 단독으로 또는 조합하여, $-CN$ 을 의미한다.
- [0441] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시클로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 포화 또는 부분 포화 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 알킬기를 의미하며 여기서 각각의 시클릭 모이어티는 3 내지 12 개의 탄소 원자 고리원을 함유하며 이는 임의로는 본원에 정의된 바와 같이 임의 치환되는 벤조 융합 고리 시스템일 수 있다. 특정 구현예에서, 시클로알킬은 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함할 것이다. 이러한 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 옥타히드로나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐, 아다만틸 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "바이시클릭" 및 "트리시클릭" 은 융합 고리 시스템 모두, 예컨대 데카히드로나프탈렌, 옥타히드로나프탈렌 뿐만 아니라 멀티시클릭 (멀티센터화) 포화 또는 부분 불포화 유형을 포함하는 것으로 의도된다. 후자 유형의 이성질체는 일반적으로 바이시클로[1.1.1]펜탄, 캄포르, 아다만탄 및 바이시클로[3.2.1]옥탄에 의해 예시된다. 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 "시클로알킬" 은 하기 정의된 "바이시클로알킬", "브릿지 시클로알킬" 및 "스피로시클로알킬" 을 포함한다.
- [0442] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "바이시클로알킬" 은 3 개의 결합 경로를 통해 서로 연결된 "브릿지헤드 원자" 로 불리는 2 개의 원자의 존재를 특징으로 하는 시클릭 알킬 시스템을 지칭한다. "바이시클로알킬" 은 따라서 예를 들어, 노르보르난으로도 알려진 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[2.2.0]헥산 및 바이시클로[3.3.0]옥탄을 포함한다.
- [0443] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "브릿지 시클로알킬" 은 브리지헤드 원자 사이의 3 개의 결합 경로가 모두 적어도 하나의 원자를 함유하는 바이시클로알킬 시스템을 지칭한다. "바이시클로알킬" 은 따라서 예를 들어, 노르보르난으로도 알려진 바이시클로[2.2.1]헵탄, 및 바이시클로[2.2.2]옥탄을 포함한다. "브릿지 시클로알킬" 은 따라서 바이시클로[2.2.0]헥산 또는 바이시클로[3.3.0]옥탄을 포함하지 않는다.
- [0444] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에스테르" 는, 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 모이어티를 가교하는 카르복시기를 의미한다.
- [0445] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "에테르" 는, 단독으로 또는 조합하여, 탄소 원자에서 연결된 2 개의 모이어티를 가교하는 옥시기를 의미한다.
- [0446] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로" 또는 "할로젠" 은, 단독으로 또는 조합하여, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0447] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로알콕시" 는, 단독으로 또는 조합하여, 산소 원자를 통해 모체 분자 모

이어티에 부착된 할로알킬기를 의미한다.

[0448] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "할로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 하나 이상의 수소가 할로겐으로 대체된, 상기에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는 알킬 라디칼을 의미한다. 구체적으로는, 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은, 한 예로서, 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 2 개 이상의 동일한 할로 원자, 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헥사플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "할로알킬렌" 은, 2 개 이상의 위치에서 부착된 할로알킬기를 의미한다. 그 예는 플루오로메틸렌 (-CFH-), 디플루오로메틸렌 (-CF₂-), 클로로메틸렌 (-CHCl-) 등을 포함한다.

[0449] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 언급된 수의 탄소 원자 및 N, O 및 S 에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지고, N 및 S 원자는 임의로 산화될 수 있으며, N 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있는, 완전 포화된 또는 1 내지 3 의 불포화도를 함유하는, 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들)은 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에서 놓일 수 있다. 2 개 이하의 헤테로원자는, 예를 들어, -CH₂-NH-OCH₃ 와 같이, 연속적일 수 있다.

[0450] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 15-원 불포화 헤테로모노시클릭 고리, 또는 융합 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템을 의미하며, 여기서 융합 고리 중 적어도 하나는 N, O 및 S 에서 선택되는 적어도 하나의 원자를 함유하는 방향족이다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 3 개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 추가의 구현예에서, 헤테로아릴은 고리 구성원으로서 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 특정 구현예에서, 헤테로아릴은 5 내지 7 개의 원자를 함유할 것이다. 상기 용어는 또한 헤테로시클릭 고리가 아릴 고리와 융합되고, 헤테로아릴 고리가 다른 헤테로아릴 고리와 융합되며, 헤테로아릴 고리가 헤테로시클로알킬 고리와 융합되거나, 또는 헤테로아릴 고리가 시클로알킬 고리와 융합되는, 융합 폴리시클릭기를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피롤릴, 피롤리딘, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 피라닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤지미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조피라닐, 벤조사졸릴, 벤조사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸로피리다지닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭기는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 디벤조푸라닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 잔테닐 등을 포함한다.

[0451] 특정 헤테로아릴기는 하기에 명시된다:

1H-피라졸-1-일	
1H-피라졸-3-일	
1H-피라졸-4-일	
1H-이미다졸-1-일	
1H-이미다졸-2-일	
1H-이미다졸-4-일	
피리딘-2-일	
피리딘-3-일	
피리딘-4-일	
피리미딘-4-일	
1H-인돌-1-일	
1H-인돌-4-일	
1H-인다졸-1-일	
1H-인다졸-4-일	
1H-벤조[d]-이미다졸-1-일	

1H-벤조[d]-이미다졸-4-일	
1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-4-일	
1H-피롤로[2,3-c]-피리딘-4-일	
피라졸로[1,5-a]-피리딘-3-일	
이미다조[1,2-a]-피리딘-3-일	
이미다조[1,2-a]-피리딘-5-일	
1H-이미다조[4,5-c]-피리딘-1-일	
7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-4-일	
1H-피라졸로[3,4-b]-피리딘-4-일	
3H-이미다조[4,5-b]-피리딘-7-일	
1H-벤조[d]-[1,2,3]트리아졸-1-일	

[0452]

[0453]

본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로시클로알킬" 및, 상호 교환적으로, "헤테로사이클" 은, 단독으로 또는 조합하여, 고리 구성원으로서 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택될 수 있는, 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화 (그러나 비(非)-방향족) 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 헤테로시클릭기를 각각 의미한다. 특정 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으로서 1, 2, 3, 또는 4 개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 특정 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으로서 1, 2, 또는 3 개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 추가의 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 고리 구성원으로서 1 또는 2 개의 헤테로원자를 함유할 것이다. 특정 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 6 개의 고리 구성원을 함유할 것이다. 특정 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 8 개의 고리 구성원을 함유할 것이다. 추가의 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 3 내지 7 개의 고리 구성원을 함유할 것이다. 또다른 추가의 구현예에서, 헤테로시클로알킬은 각 고리 내에 5 내지 6 개의 고리 구성원을 함유할 것이다. "헤테로시클로알킬" 및 "헤테로사이클" 은 술폰, 술폭시드,

술평시민, 술평미드, 3 차 질소 고리 구성원의 *N*-산화물, 및 카르보시클릭 융합 및 벤조 융합 고리 시스템을 포함하는 것으로 의도되며; 또한, 두 용어는 또한 헤테로사이클 고리가 본원에 정의된 바와 같은 아릴기 또는 추가의 헤테로사이클기에 융합된 시스템을 포함한다. 헤테로사이클기의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 디히드로이소인돌릴, 디히드로이소퀴놀리닐, 디히드로신놀리닐, 디히드로벤조디옥시닐, 디히드로[1,3]옥사졸로[4,5-*b*]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐 등을 포함한다. 헤테로사이클기는 달리 구체적으로 금지하지 않는 한, 임의 치환될 수 있다. 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 아래에 정의된 "헤테로바이시클로알킬" 및 "브릿지 헤테로시클로알킬"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0454] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "헤테로바이시클로알킬"은 3 개의 결합 경로를 통해 서로 연결된 "브리지헤드 원자"로 불리는 2 개의 원자의 존재를 특징으로 하는 헤테로시클릭 알킬 시스템을 지칭한다.

"바이시클로알킬"은 따라서 예를 들어, 노르보르난으로도 알려진 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[2.2.0]헥산 및 바이시클로[3.3.0]옥탄을 포함한다.

[0455] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "브릿지 헤테로시클로알킬"은 브리지헤드 원자 사이의 3 개의 결합 경로가 모두 적어도 하나의 원자를 함유하는 헤테로바이시클로알킬 시스템을 지칭한다. "브릿지 헤테로시클로알킬"은 따라서 예를 들어, DABCO 로도 알려진 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 및 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄을 포함한다.

[0456] 바이시클릭 고리 시스템은 당업자가 인식할 용어를 사용하여 설명될 수 있다. 바이시클릭 화합물은 2 개의 고리 시스템의 융합으로 명명될 수 있다. 예를 들어, "벤조벤젠"은 나프탈렌을 의미하는 것으로 이해된다. 특별히 제한되지 않는 한, 임의의 고리 융합 이성질체가 이 용어에 포함될 것이다. 예를 들어, "벤조나프탈렌"은 안트라센 및 페난트렌 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 추가의 예로서, 피롤로피리딘은 피리딘에 융합된 피롤을 갖는 임의의 화합물을 포함하는 것으로 이해되고, 따라서 4-아자인돌, 5-아자인돌, 6-아자인돌 및 7-아자인돌을 포함한다.

[0457] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "헤테로바이시클로알킬"은 3 개의 결합 경로를 통해 서로 연결된 "브릿지헤드 원자"로 불리는 2 개의 원자의 존재를 특징으로 하는, 고리 원으로서 적어도 하나의 헤테로 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 완전히 불포화된 (그러나 비방향족) 시클릭 알킬 시스템을 지칭한다. 따라서 "헤테로바이시클로알킬"은 예로서, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄, "DABCO" 로도 지칭되는 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 1-아자바이시클로[2.2.0]헥산, 및 3-아자바이시클로[3.3.0]옥탄을 포함한다.

[0458] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "브릿지 헤테로시클로알킬"은 브리지헤드 원자 사이의 3 개의 결합 경로가 모두 적어도 하나의 원자를 함유하는 헤테로바이시클로알킬 시스템을 지칭한다. 따라서 "브릿지 헤테로시클로알킬"은 예로서, 7-아자바이시클로[2.2.1]헵탄, "DABCO" 로도 지칭되는 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄 뿐 아니라, 1-아자바이시클로[2.2.0]헥산, 또는 3-아자바이시클로[3.3.0]옥탄을 포함한다.

[0459] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "히드라지닐"은, 단독으로 또는 조합하여, 단일 결합에 의해 연결된 2 개의 아미노기, 즉, -N-N- 을 의미한다.

[0460] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "하이드록시"는, 단독으로 또는 조합하여, -OH 를 의미한다.

[0461] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "하이드록시알킬"은, 단독으로 또는 조합하여, 알킬기를 통해 모체 분자 모이어티에 부착된 하이드록시기를 의미한다. 하이드록시알킬기의 예에는 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 및 2-하이드록시-2-프로필이 포함된다.

[0462] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "이미노"는, 단독으로 또는 조합하여, =N- 을 의미한다.

[0463] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "이미노하이드록시"는, 단독으로 또는 조합하여, =N(OH) 및 =N-O- 를 의미한다.

[0464] 문구 "주쇄에서"는, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물에 대한 기의 부착점에서 시작하는 탄소 원자의 가장 긴 연속 또는 인접 사슬을 의미한다.

[0465] 용어 "이소시아네이트"는 -NCO 기를 의미한다.

- [0466] 용어 "이소티오시아네이트" 는 -NCS 기를 의미한다.
- [0467] 문구 "원자의 직쇄" 는, 탄소, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 원자의 가장 긴 직쇄를 의미한다.
- [0468] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급" 은, 단독으로 또는 조합하여, 달리 특별히 정의하지 않는 한, 1 내지 6 개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬) 를 함유하는 것을 의미한다.
- [0469] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 페닐 또는 나프틸을 의미하며, 그중 어느 하나는 제공되는 바와 같이 임의 치환될 수 있다.
- [0470] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 헤테로아릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 1) 5 또는 6 개의 고리 구성원을 포함하고, 그중, 1 내지 4 개의 구성원은 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로아릴, 또는 2) 각각의 융합된 고리가 N, O 및 S 에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하는, 5 또는 6 개의 고리 구성원을 포함하는 바이시클릭 헤테로아릴을 의미한다.
- [0471] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 시클로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 6 개의 고리 구성원을 갖는 모노시클릭 시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 시클로알킬) 을 의미한다. 저급 시클로알킬은 불포화일 수 있다. 저급 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0472] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 헤테로시클로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 3 내지 6 개의 고리 구성원을 가지며, 그중, 1 내지 4 개는 N, O 및 S 에서 선택되는 헤테로원자일 수 있는 모노시클릭 헤테로시클로알킬 (즉, C₃-C₆ 헤테로시클로알킬) 을 의미한다. 저급 헤테로시클로알킬의 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다. 저급 헤테로시클로알킬은 불포화일 수 있다.
- [0473] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "저급 아미노" 는, 단독으로 또는 조합하여, -NRR' (R 및 R' 는 수소 및 저급 알킬에서 독립적으로 선택되며, 그중 어느 하나는 임의 치환됨) 를 의미한다.
- [0474] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "머캡틸" 은, 단독으로 또는 조합하여, RS- 기 (R 은 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0475] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "니트로" 는, 단독으로 또는 조합하여, -NO₂ 를 의미한다.
- [0476] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "옥시" 또는 "옥사" 는, 단독으로 또는 조합하여, -O- 를 의미한다.
- [0477] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "옥소" 는, 단독으로 또는 조합하여, =O 를 의미한다.
- [0478] 용어 "퍼할로알콕시" 는, 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 알콕시기를 의미한다.
- [0479] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "퍼할로알킬" 은, 단독으로 또는 조합하여, 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 알킬기를 의미한다.
- [0480] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "스피로시클로알킬" 은 두 고리에 공통인 단일 원자를 갖는 두 고리를 갖는 알킬기를 지칭한다. 스피로시클로알킬 시스템의 예는 스피로[3,3]헵탄 및 스피로[4,4]노난을 포함한다.
- [0481] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "스피로헤테로시클로알킬" 은 두 고리에 공통인 단일 원자를 갖는 두 고리를 갖는 헤테로알킬기를 지칭한다. 스피로시클로알킬 시스템의 예는 2-아자스피로[3,3]헵탄 및 3-아자스피로[4,4]노난을 포함한다.
- [0482] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술포네이트", "술포산" 및 "술포" 은, 단독으로 또는 조합하여, -SO₃H 기를 의미하며, 술포산으로서의 이의 음이온은 염 형성에 사용된다.
- [0483] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술파닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, -S- 를 의미한다.
- [0484] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술피닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, -S(O)- 를 의미한다.
- [0485] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "술폴닐" 은, 단독으로 또는 조합하여, -S(O)₂- 를 의미한다.
- [0486] 용어 "N-술포아미도" 는 RS(=O)₂NR'- 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.

- [0487] 용어 "S-술폰아미도" 는 $-S(=O)_2NRR'$ 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0488] 용어 "술피미드" 는 $RS(=NR')R''$ 기 (R, R', 및 R'' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0489] 용어 "술폭시민" 은 $RS(=O)(=NR')R''$ 기 (R, R', 및 R'' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0490] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티아" 및 "티오" 는, 단독으로 또는 조합하여, -S- 기 또는 산소가 황으로 대체된 에테르를 의미한다. 티오기의 산화된 유도체, 즉, 술피닐 및 술폰일은 티아 및 티오의 정의에 포함된다.
- [0491] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티올" 은, 단독으로 또는 조합하여, -SH 기를 의미한다.
- [0492] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "티오키아르보닐" 은, 단독으로인 경우 티오포르미드 $-C(S)H$ 를 포함하고, 조합으로인 경우 $-C(S)-$ 기를 포함한다.
- [0493] 용어 "N-티오키아르바밀" 은 $ROC(S)NR'-$ 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0494] 용어 "O-티오키아르바밀" 은 $-OC(S)NRR'$ 기 (R 및 R' 는 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0495] 용어 "티오시아네이트" 는 $-CNS$ 기를 의미한다.
- [0496] 용어 "트리할로메탄술폰아미도" 는 $X_3CS(O)_2NR-$ 기 (X 는 할로젠이고, R 은 본원에서 정의한 바와 같음) 를 의미한다.
- [0497] 용어 "트리할로메탄술폰일" 은 $X_3CS(O)_2-$ 기 (X 는 할로젠임) 를 의미한다.
- [0498] 용어 "트리할로메톡시" 는 X_3CO- 기 (X 는 할로젠임) 를 의미한다.
- [0499] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "삼치환된 실릴" 은, 단독으로 또는 조합하여, 이의 3 개의 자유 원자에 서, 치환된 아미노의 정의 하에 본원에 열거된 바와 같은 기로 치환된 실리콘 기를 나타낸다. 그 예는 트리메틸실릴, *tert*-부틸디메틸실릴, 트리페닐실릴 등을 포함한다.
- [0500] 본원에서 임의의 정의는 복합 구조 기를 설명하기 위해서, 임의의 다른 정의와 조합하여 사용될 수 있다. 관례에 의하면, 임의의 이러한 정의의 마지막 요소는 모체 모이어티에 부착되는 것이다. 예를 들어, 복합기 알킬아미도는 아미도기를 통해 모체 분자에 부착된 알킬기를 나타낼 것이며, 용어 알콕시알킬은 알킬기를 통해 모체 분자에 부착된 알콕시기를 나타낼 것이다.
- [0501] 기가 "없음 (null)" 인 것으로 정의되는 경우, 그 기가 부재한다는 것을 의미한다.
- [0502] 용어 "임의 치환되는" 은, 상기 기가 치환될 수 있거나 또는 미치환될 수 있다는 것을 의미한다. 치환되는 경우, "임의 치환되는" 기의 치환기는, 비제한적으로, 하기의 기 또는 특별히 지정된 기의 세트에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기를 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다: 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알카노일, 저급 헤테로알킬, 저급 헤테로시클로알킬, 저급 할로알킬, 저급 할로알케닐, 저급 할로알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 퍼할로알콕시, 저급 시클로알킬, 페닐, 아릴, 아릴옥시, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, 옥소, 저급 아실옥시, 카르보닐, 카르복실, 저급 알킬카르보닐, 저급 카르복시에스테르, 저급 카르복스아미도, 시아노, 수소, 할로젠, 하이드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 니트로, 티올, 저급 알킬티오, 저급 할로알킬티오, 저급 퍼할로알킬티오, 아릴티오, 술포네이트, 술폰산, 삼치환된 실릴, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , 피리디닐, 티오펜, 푸라닐, 저급 카르바메이트 및 저급 우레아. 구조적으로 실현 가능한 경우, 2 개의 치환기는 함께 결합하여, 0 내지 3 개의 헤테로원자로 이루어지는 융합 5-, 6- 또는 7-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며, 예를 들어 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성할 수 있다. 임의 치환되는 기는 미치환 (예를 들어, $-CH_2CH_3$), 완전 치환 (예를 들어, $-CF_2CF_3$), 일치환 (예를 들어, $-CH_2CH_2F$) 될 수 있거나, 또는 완전 치환과 일치환 사이의 어딘가의 수준으로 치환 (예를 들어, $-CH_2CF_3$) 될 수 있다. 치환기가 치환에 대한 제한없이 인용되는 경우, 치환된 형태 및 미치환된 형태가 모두 포함된다. 치환기가 "치환되는" 으로서 한정되는 경우, 치환된 형태가 특별히 의도된다. 또한, 특정 부분에 대한 선택적인 치환기의 상이한 세트가 필요에 따라 정의 될 수 있으며; 이러한 경우에, 선택적인 치환은 종종 "선택적으로 치환된" 이라는 문구 바로 뒤에 정의된 바와 같다.

- [0503] 그 자체로 및 번호 지정없이 나타나는 용어 R 또는 용어 R', 또는 용어 R" 는, 달리 정의하지 않는 한, 수소, 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬에서 선택되는 모이어티를 의미하며, 그 중 임의의 것은 임의 치환될 수 있다. 이러한 R, R' 및 R" 기는 본원에서 정의한 바와 같이, 임의 치환되는 것으로 이해해야 한다. R 기가 번호 지정을 갖는 지의 여부와 관계없이, R, R' 및 Rⁿ (n = 1, 2, 3, ... n) 을 포함하는 모든 R 기, 모든 치환기 및 모든 용어는 군으로부터의 선택의 측면에서, 서로 독립적인 것으로 이해해야 한다. 임의의 변수, 치환기 또는 용어 (예를 들어, 아릴, 헤테로사이클, R 등) 가 화학식 또는 일반적인 구조에서 1 회 초과 나타나는 경우, 각 경우에서의 이의 정의는 모든 다른 경우에서의 정의와 독립적이다. 당업자는 또한 특정한 기가 모체 분자에 부착될 수 있거나, 기재된 바와 같은 양 말단으로부터의 원소의 사슬 내의 위치를 차지할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, -C(O)N(R)- 과 같은 비대칭 기는 탄소 또는 질소에서 모체 모이어티에 부착될 수 있다.
- [0504] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "거울상 이성질체" 는 모든 입체중심에서 절대 입체화학이 상이한 한 쌍의 화합물 중 하나를 지칭한다. 한 쌍의 화합물에서 각각의 거울상 이성질체는 다른 거울상 이성질체의 거울상이다.
- [0505] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "에피머" 는 단일 입체중심에서 절대 입체화학이 상이한 한 쌍의 화합물 중 하나를 지칭한다.
- [0506] 본원에서 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "부분입체 이성질체" 는 동일한 입체화학을 갖지도 않고 서로의 거울상 이성질체도 아닌 한 쌍의 화합물 중 하나를 지칭한다.
- [0507] 본원에 개시된 화합물에는 비대칭 중심이 존재한다. 이들 중심은 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 구성에 따라, 기호 "R" 또는 "S" 로 표시된다. 본 개시는 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐 아니라, D-이성질체 및 L-이성질체, 및 이들의 혼합물을 비롯한, 모든 입체화학 이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 개별 입체 이성질체는, 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터의 합성적으로, 또는 거울상이성질체 생성물의 혼합물의 제조 후, 부분 입체 이성질체의 혼합물로의 전환과 같은 분리, 이어서 분리 또는 재결정화, 크로마토그래피 기술, 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서의 거울상 이성질체의 직접 분리, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 입체 화학의 출발 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나, 당업계에 공지된 기술에 의해 제조 및 분리될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 개시에는, 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen) (E) 및 주삼멘(zusammen) (Z) 이성질체 뿐 아니라, 이들의 적절한 혼합물이 포함된다. 부가적으로, 화합물은 호변 이성질체로서 존재할 수 있으며; 모든 호변 이성질체는 본 발명에 의해 제공된다. 또한, 본원에 개시된 화합물은 비-용매화된 형태 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비-용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0508] 본원에 개시된 특정 화합물은 2 개의 부분입체 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 2 개의 부분입체 이성질체는 동일한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 화합물은 60% 이상의 주요 부분입체 이성질체를 함유한다. 일부 구현예에서, 화합물은 70% 이상의 주요 부분입체 이성질체를 함유한다. 일부 구현예에서, 화합물은 80% 이상의 주요 부분입체 이성질체를 함유한다. 일부 구현예에서, 화합물은 90% 이상의 주요 부분입체 이성질체를 함유한다. 일부 구현예에서, 화합물은 95% 이상의 주요 부분입체 이성질체를 함유한다. 일부 구현예에서, 화합물은 98% 이상의 주요 부분입체 이성질체를 함유한다.
- [0509] 용어 "결합" 은, 결합에 의해 접합된 원자가 보다 커다란 구조의 일부인 것으로 간주될 때, 2 개의 원자, 또는 2 개의 모이어티 사이의 공유적 연결을 의미한다. 결합은 달리 명시하지 않는 한, 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있다. 분자의 그림에서 2 개의 원자 사이의 점선은, 이 위치에서 추가의 결합이 존재할 수 있거나 또는 부재할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0510] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "질환" 은, 정상적인 기능을 손상시키고, 전형적으로 징후 및 증상을 식별함으로써 나타나며, 인간 또는 동물의 수명 또는 삶의 질을 떨어뜨리는 인간 또는 동물 신체 또는 이의 부분 중 하나의 비정상적인 상태를 모두가 반영한다는 점에서, 일반적으로 용어 "장애", "증후군" 및 "병상" (의학적 병상에서와 같음) 과 동의어이고, 상호 교환적으로 사용되는 것으로 의도된다.
- [0511] 용어 "병용 치료요법" 은, 본 개시에서 기재된 치료적 병상 또는 장애를 치료하기 위한 2 종 이상의 치료제의 투여를 의미한다. 이러한 투여는 고정 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐, 또는 각 활성 성분에 대한 다수

의 개별 캡슐에서와 같이, 실질적으로 동일한 방식으로 이들 치료제를 함께 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각각의 유형의 치료제를 순차적인 방식으로 사용하는 것을 또한 포함한다. 어느 경우이든, 치료 계획은 본원에서 기재된 병상 또는 장애의 치료에서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0512] "ATR 저해제"는 본원에서, 하기 본원에서 일반적으로 기재되는 ATR / ATRIP 생화학 검정 또는 ATR 키나아제 pCHK1 세포 검정에서 측정 시, ATR 키나아제 활성화에 대한 IC₅₀를 약 100 μ M 이하 및 보다 전형적으로 약 50 μ M 이하로 나타내는 화합물을 나타내는데 사용된다. "IC₅₀"는 세포 중의 세린 345에서 효소(예를 들어, ATR 키나아제)의 활성화, 또는 CHK1의 ATR-유도 인산화를 최대-절반 수준으로 감소시키는 저해제의 농도이다. 본원에 개시된 특정 화합물은 ATR 키나아제에 대한 저해를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 화합물은 본원에 기술된 ATR 키나아제 검정에서 측정된 바와 같이, ATR 키나아제에 대해 약 10 μ M 이하의 IC₅₀를 나타낼 것이고; 추가의 구현예에서, 화합물은 ATR 키나아제에 대해 약 2 μ M 이하의 IC₅₀를 나타낼 것이고; 또 다른 추가의 구현예에서, 화합물은 ATR 키나아제에 대해 약 1 μ M 이하의 IC₅₀를 나타낼 것이고; 추가의 구현예에서, 화합물은 ATR 키나아제에 대해 약 500 nM 이하의 IC₅₀를 나타낼 것이고; 추가의 구현예에서, 화합물은 ATR 키나아제에 대해 약 200 nM 이하의 IC₅₀를 나타낼 것이고; 추가의 구현예에서, 화합물은 ATR 키나아제에 대해 약 100 nM 이하의 IC₅₀를 나타낼 것이다.

[0513] 용어 "치료적으로 효과적인"은, 질환 또는 장애의 치료에서, 또는 임상적 종점의 영향에 대해 사용되는 활성 성분의 양을 한정하는 것으로 의도된다.

[0514] 용어 "치료적으로 허용되는"은, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응 없이, 환자의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고, 합리적인 이점/위험 비율에 상응하며, 이들의 의도하는 용도에 유효한 화합물(또는 염, 전구약물, 호변이성질체, 썬비터이온 형태 등)을 지칭한다.

[0515] 본원에서 사용되는 바와 같은, 환자의 "치료"에 대한 언급은 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 치료는 또한 본질적으로 선제적일 수 있으며, 즉 이것은 질환의 방지를 포함할 수 있다. 질환의 방지는, 예를 들어 병원체에 의한 감염의 방지의 경우에서와 같이, 질환으로부터의 완전한 보호를 포함할 수 있거나, 질환 진행의 방지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환의 방지는 임의의 수준의 질환과 관련된 임의의 효과의 완전한 배제를 의미할 수는 없지만, 대신에 질환의 증상을 임상적으로 유의한 또는 검출 가능한 수준으로 방지하는 것을 의미할 수 있다. 질환의 방지는 또한 질환의 후기 단계로의 질환 진행의 방지를 의미할 수 있다. 특정 구현예에서, 치료는 예방적이지 않다. 예를 들어, 질환의 진단 또는 질환의 증상의 출현 후 치료가 수행된다.

[0516] 용어 "환자"는 일반적으로 용어 "대상"과 동의어이며, 인간을 포함하는 모든 포유류를 포함한다. 환자의 예는 인간, 소, 염소, 양, 돼지 및 토끼와 같은 가축, 및 개, 고양이, 토끼 및 말과 같은 반려 동물을 포함한다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.

[0517] 용어 "전구약물"은 생체내(in vivo)에서 더욱 활성이 되는 화합물을 의미한다. 본원에 개시된 특정한 화합물은 또한 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)에 기재된 바와 같은 전구약물로서 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은, 생리학적 조건 하에서 용이하게 화학적 변화를 일으켜 화합물을 제공하는, 구조적으로 변형된 형태의 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체외(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 놓일 때, 화합물로 서서히 전환될 수 있다. 전구약물은, 일부 상황에 있어서, 이들이 화합물 또는 모체 약물보다 용이하게 투여될 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체 이용이 가능할 수 있는 반면, 모체 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모체 약물에 비해, 약학 조성물에서 향상된 용해도를 가질 수 있다. 전구약물의 가수 분해적 절단 또는 산화적 활성화에 의존하는 것들과 같은, 매우 다양한 전구약물 유도체가 당업계에서 공지되어 있다. 전구약물의 비제한적인 예는, 에스테르("전구약물")로서 투여되지만, 이후 활성 개체(entity)인 카르복실산으로 대사적으로 가수 분해되는 화합물일 것이다. 추가의 예는 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.

[0518] **염**

[0519] 본원에 개시된 화합물은 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 염으로서 존재할 수 있다. 본 개시는 산 부가

염을 비롯한 염 형태의 상기 열거된 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 산 및 무기 산 모두에 의해 형성된 것들을 포함한다. 이러한 산 부가 염은 통상적으로 약학적으로 허용가능할 것이다. 그러나, 약학적으로 허용가능하지 않은 염의 염이 당해 화합물의 제조 및 정제에 이용될 수 있다. 또한, 염기성 부가 염이 형성될 수 있으며, 약학적으로 허용가능하다.

[0520]

본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용되는 염" 은, 본원에서 정의한 바와 같이, 수용성 또는 유용성이거나 분산성이며 치료적으로 허용되는, 본원에 개시된 화합물의 염 또는 쓰비터이온 형태를 나타낸다.

염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에, 또는 유리 염기 형태의 적절한 화합물을 적합한 산과 반응시킴으로써 별도로 제조될 수 있다.

대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, L-아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 바이술페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 겐티세이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-하이드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 말로네이트, DL-만델레이트, 메시틸렌술포네이트, 메탄술포네이트, 나프틸렌술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 과모에이트, 펙티네이트, 피술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피탈레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, L-타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 파라-톨루엔술포네이트 (p-토실레이트) 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본원에 개시된 화합물에서 염기성 기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트; 데실, 라우릴, 미리틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4 차화될 수 있다. 치료적으로 허용되는 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기 산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기 산을 포함한다. 염은 또한 화합물을 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 이온과 배위시킴으로써 형성될 수 있다.

따라서, 본 개시는 본원에 개시된 화합물의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 등을 고려한다.

[0521]

염기성 부가 염은, 카르복시기를 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기와, 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안에 제조될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 뿐만 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민과 같은 비독성 4차 아민 양이온을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0522]

제형

[0523]

본 개시의 화합물, 또는 그의 염은 미가공된 화합물로서 투여될 수 있지만, 이는 또한 약학 제형으로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 하나 이상의 특정한 화합물, 또는 하나 이상의 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 아마이드 또는 용매화물을, 하나 이상의 이의 약학적으로 허용되는 담체 및 임의로 하나 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 제형이 본원에서 제공된다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 상용성이며, 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서, "허용가능" 해야 한다. 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다. 충분히 공지된 기술, 담체 및 부형제 중 임의의 것이 당업계에서 적합하며 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다. 본원에 개시된 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제 (dragee)-제조, 연화, 에멀전화, 캡슐화, 트래핑화 (entrapping) 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0524]

가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 병상 및 장애에 따라 좌우될 수 있으나, 제형은 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내 및 골수내를 포함), 복강내, 경점막, 경피, 직장 및 국소 (피부, 구강 (buccal), 설하 및 안내를 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에서 충분히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 방법은, 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드, 전구약물 또는 용매화물 ("활성 성분") 을, 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을, 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하게 및 세밀히 조합하고, 필요한 경우,

생성물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

- [0525] 경구 투여에 적합한 본원에 기재된 조성물의 제형은 개별 단위로서, 예컨대 각각이 미리결정된 양의 활성 성분을 포함하는 캡슐, 사킷 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.
- [0526] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 제제는 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합되는, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 압축시킴으로써 제조할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서, 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말과 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다. 정제는 임의로 코팅될 수 있거나 분할될 수 있으며, 그 안에서 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 이러한 투여에 적합한 투약량이어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을, 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및, 임의로 안정화제와 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해될 수 있거나 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 드라제 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화 티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하기 위해 또는 특징분석하기 위해서, 염료 또는 안료를 정제 또는 드라제 코팅에 첨가할 수 있다.
- [0527] 화합물은 주사에 의한, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투약 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 식염수 또는 멸균 발열 물질-비함유수의 첨가만을 필요로 하는 분말 형태로, 또는 냉동 건조된 (동결 건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기에서 기술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0528] 비경구 투여용 제형은 산화 방지제, 완충제, 세균 발육 저지제 및 의도된 수용자의 혈액과의 등장성을 제형에 부여하는 용질을 함유할 수 있는, 활성 화합물의 수성 및 비-수성 (유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참깨유와 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제를 함유할 수 있다.
- [0529] 상기에서 기술한 제형 이외에, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근육내) 에 의해, 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용되는 오일 중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.
- [0530] 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화되는 정제, 로젠지제, 파스틸제 또는 젤제의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미 기재 중에 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0531] 화합물은 또한, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 기제를 함유하는, 좌제 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0532] 본원에 개시된 특정한 화합물 (본원에 기재된 조성물의 형태로 포함) 은 국소적으로, 즉, 비-전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이것은, 본원에 개시된 화합물의 표피 또는 구강에의 외부적 적용, 및 귀, 눈 및 코에의 이러한 화합물의 점적 주입을 포함하여, 화합물은 혈류에 유의하게 유입되지 않는다. 대조적으로, 전신 투

여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 의미한다.

- [0533] 국소 투여에 적합한 제형은 피부를 통해 염증 부위로 침투하는데 적합한 액체 또는 반-액체 제제, 예컨대 겔, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에의 투여에 적합한 점적제를 포함한다. 국소 투여용 활성 성분은, 예를 들어, 제형의 0.001% 내지 10% w/w (중량에 의함) 를 구성할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 10% w/w 만큼 구성할 수 있다. 다른 구현예에서, 이것은 5% w/w 미만을 구성할 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 성분은 2% w/w 내지 5% w/w 를 구성할 수 있다. 다른 구현예에서, 이것은 제형의 0.1% 내지 1% w/w 를 구성할 수 있다.
- [0534] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물 (본원에 기재된 조성물의 형태로 포함) 은 주입기, 분무기 가압 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하기 위한 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달될 수 있다. 가압 팩은 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 통기 (insufflation) 에 의한 투여의 경우, 본 개시에 따른 화합물은 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토오스 또는 전분의 분말 믹스 (mix) 의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은, 분말이 흡입기 또는 주입기의 도움으로 투여될 수 있는 단위 투약 형태, 예를 들어, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다.
- [0535] 바람직한 단위 투약 제형은, 본원에서 하기에 언급하는 바와 같은 유효한 용량 또는 이의 적절한 분율의 활성 성분을 함유하는 것들이다.
- [0536] 상기에서 특별히 언급한 성분 이외에, 상기에서 기재된 제형은 당해 제형의 유형과 관련하여 당업계에 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해해야 하며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.
- [0537] 화합물 (본원에 기재된 조성물의 형태로 포함) 은 1 일당 0.1 내지 500 mg/kg 의 용량으로 경구적으로 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 성인에 대한 용량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 2 g/일이다. 정제 또는 별개의 단위로 제공되는 다른 제시 형태는 편리하게는, 상기 투약량에서 또는 이의 배수로서, 예를 들어, 5 mg 내지 500 mg, 통상적으로 약 10 mg 내지 200 mg 을 함유하는 단위에서 유효한 소정량의 하나 이상의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0538] 단일 투약 형태를 제조하기 위해서 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다.
- [0539] 화합물 (본원에 기재된 조성물의 형태로 포함) 은 다양한 방식으로, 예를 들어 경구적으로, 국소적으로, 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 용량 수준은, 사용되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합, 치료되는 정확한 장애, 및 치료되는 징후 또는 병상의 중증도를 포함하는, 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 또한, 투여 경로는 병상 및 이의 중증도에 따라 다를 수 있다.
- [0540] **조합 및 병용 요법**
- [0541] 특정한 경우에 있어서, 본원에 기재된 화합물 (또는 약학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 이의 전구약물 또는 이의 조성물) 중 하나 이상을, 또다른 치료제와 함께 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예로서, 본원에서 화합물 중 하나를 투여받은 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 고혈압인 경우, 항-고혈압제를 초기 치료제와 함께 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효과는 아췌반트의 투여에 의해 향상될 수 있다 (즉, 아췌반트 자체는 최소한의 치료 이점을 가질 수 있을 뿐만 아니라, 또 다른 치료제와 조합시, 환자에 대한 전반적인 치료 이점이 향상된다). 또는, 단지 예로서, 환자가 경험하는 이점은 본원에 기재된 화합물 중 하나를, 치료 이점을 또한 갖는 또 다른 치료제 (또한 치료 계획을 포함) 와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 투여를 포함하는 당뇨병의 치료에 있어서, 증가된 치료 이점은 또한 환자에게 당뇨병에 대한 또 다른 치료제를 제공함으로써 나타날 수 있다. 임의의 경우에 있어서, 치료되는 질환, 장애 또는 병상에 관계없이, 환자가 경험하는 전반적인 이점은 단순히 2 개의 치료제의 첨가물일 수 있거나, 환자는 상호적 이점을 경험할 수 있다.
- [0542] 본 기재의 화합물은, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 조합으로, 상기 본원에 기재된 바와 같은 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 기재의 화합물(들) 및 다른 약학적 활성 화합물(들)은 동시에 (동일한

투여 형태 또는 별도의 투여 형태로) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 하나의 구현예에서, 본 기재는 치료적 유효량의 하나 이상의 본 기재의 화합물, 및 하나 이상의 부가적인 약학적 활성 화합물을 대상에게 투여함으로써 병태를 치료하는 방법을 포함한다.

- [0543] 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 본 기재의 화합물, 하나 이상의 부가적인 약학적 활성 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0544] 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 부가적인 약학적 활성 화합물은, 항암 약물, 항증식성 약물 및 항염증성 약물로부터 선택된다.
- [0545] 본원에 기재된 ATR 저해제 조성물은 또한 임의로 치료하고자 하는 병태에 대한 이의 치료적 가치를 위해 선택된 다른 치료제와 조합으로 사용된다. 일반적으로, 본원에 기재된 화합물과, 병용 요법이 이용되는 구현예에서, 다른 작용제는, 동일한 약학적 조성물로 투여될 필요가 없으며, 상이한 물리적 및 화학적 특징으로 인해, 임의로 상이한 경로로 투여된다. 초기 투여는 일반적으로 확립된 프로토콜에 따라 이루어지며, 관찰된 효과, 투여량, 투여 방식 및 투여 시간을 기반으로 이후에 변경된다. 특정한 경우, 본원에 기재된 바와 같은 ATR 저해제 화합물을 또 다른 치료제와 조합으로 투여하는 것이 적절하다. 단지 예로서, ATR 저해제의 치료적 유효성은 또한 치료적 유익을 갖는 또 다른 치료제 (이는 또한 치료 계획을 포함함) 의 투여에 의해 증진된다. 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 병태에 관계없이, 환자가 경험한 모든 유익은 2 개의 치료제의 단순한 가산이거나, 또는 환자는 증진된 (즉, 상조적) 이점을 경험한다. 대안적으로, 본원에 개시된 화합물이 부작용을 갖는 경우, 부작용을 감소시키기 위해 작용제를 투여하는 것이 적절할 수 있으며; 또는 본원에 기재된 화합물의 치료 효과는 보조제의 투여에 의해 향상될 수 있다.
- [0546] 치료적으로 유효한 투여량은, 약물이 치료 조합물로 사용되는 경우에 가변적이다. 병용 치료 계획에 사용되는 약물 및 기타 작용제의 치료적으로 유효한 투여량을 실험적으로 결정하는 방법은, 문서화된 방법론이다. 병용 치료는 나아가 환자의 임상 관리를 보조하기 위한 다양한 시점에서 시작 및 중단되는 주기적 치료를 포함한다. 임의의 경우, 다중 치료제 (이 중 하나는 본원에 기재된 바와 같은 ATR 저해제임) 는 임의의 순서로, 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시인 경우, 다중 치료제는 임의로 단일의 통일된 형태, 또는 다중 형태로 제공된다 (단지 예로서, 단일 환제로서 또는 2 개의 별도의 환제로서).
- [0547] 또 다른 구현예에서, ATR 저해제는 임의로 환자에게 부가적인 유익을 제공하는 절차와 조합으로 사용된다. ATR 저해제 및 임의의 부가적인 요법은 임의로 질환 또는 병태의 발병 전, 동안 또는 후에 투여되고, ATR 저해제를 함유하는 조성물의 투여 타이밍은 일부 구현예에서 가변적이다. 따라서, 예를 들어 ATR 저해제는 예방적으로 사용되며, 질환 또는 병태의 발병을 예방하기 위하여, 병태 또는 질환이 발병할 수 있는 경향이 있는 대상에게 지속적으로 투여된다. ATR 저해제 및 조성물은 임의로 증상의 시작 후 가능한 빨리 또는 그 동안 대상에게 투여된다. 본 기재의 구현예가 본원에 제시 및 기재되어 있지만, 상기와 같은 구현예는 단지 예로서 제공된 것이라는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 기재를 벗어나지 않으면서 수많은 변경, 변경, 및 치환이 당업자에게 일어날 것이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 본 기재에 기재된 구현예에 대한 각종 대안이 본 기재를 실시하는데 이용된다는 것을 이해해야 한다.
- [0548] ATR 저해제는, 비제한적으로, 하기 부류를 포함하는 항암 약물과 조합으로 사용될 수 있다: 알킬화제, 대사길항 물질, 식물 알칼로이드 및 테르페노이드, 토포이소머라아제 저해제, 세포독성 항생제, 혈관형성 저해제 및 티로신 키나아제 저해제.
- [0549] 암 및 신생물 질환에서 사용하기 위해서 ATR 저해제는 하기 항암제의 비제한적 예 중 하나 이상과 함께 최적으로 사용될 수 있다:
- [0550] 1) 하나 이상의 DNA 손상 복구 (DDR) 경로에 관련되는 단백질의 저해제 또는 조절제, 예컨대:
- [0551] a. 올라파립, 니라파립, 루카파립을 포함하나 이에 제한되지 않는 PARP1 / 2;
- [0552] b. UCN-01, AZD7762, PF477736, SCH900776, MK-8776, LY2603618, V158411 및 EXEL-9844 를 포함하나 이에 제한되지 않는 체크포인트 키나아제 1 (CHK1);
- [0553] c. PV1019, NSC 109555 및 VRX0466617 을 포함하나 이에 제한되지 않는 체크포인트 키나아제 2 (CHK2);
- [0554] d. XL-844, AZD7762 및 PF-473336 을 포함하나 이에 제한되지 않는 이중 CHK1 / CHK2;
- [0555] e. MK-1775 및 PD0166285 를 포함하나 이에 제한되지 않는 WEE1;

- [0556] f. KU-55933 을 포함하나 이에 제한되지 않는 ATM,
- [0557] g. NU7441 및 M3814 를 포함하나 이에 제한되지 않는 DNA-의존적 단백질 키나아제; 및
- [0558] h. DDR 에 관련되는 추가적인 단백질;
- [0559] 2) 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 면역 체크포인트의 저해제 또는 조절제:
- [0560] a. PD-1 저해제 예컨대 니볼루맙 (OPDIVO), 펌브롤리주맙 (KEYTRUDA), 피딜리주맙 (CT-011) 및 AMP-224 (AMPLIMUNE);
- [0561] b. PD-L1 저해제 예컨대 아테졸리주맙 (TECENTRIQ), 아벨루맙 (Bavencio), 더발루맙 (Imfinzi), MPDL3280A (Tecentriq), BMS-936559 및 MEDI4736;
- [0562] c. 항-CTLA-4 항체 예컨대 이필리무맙 (YERVOY) 및 CP-675,206 (TREMELIMUMAB);
- [0563] d. T-세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인 3 (Tim-3) 의 저해제;
- [0564] e. T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제인자 (suppressor) 의 저해제 (Vista);
- [0565] f. 띠 (band) T 림프구 약화인자 (attenuator) (BTLA) 의 저해제;
- [0566] g. 림프구 활성화 유전자 3 (LAG3) 의 저해제; 및
- [0567] h. T 세포 면역글로불린 및 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 도메인 (TIGIT) 의 저해제;
- [0568] 3) 텔로머라아제 저해제 또는 텔로머 DNA 결합 화합물;
- [0569] 4) 클로람부실 (LEUKERAN), 옥살리플라틴 (ELOXATIN), 스트렙토조신 (ZANOSAR), 다카르바진, 이포스파미드, 로무스틴 (CCNU), 프로카르바진 (MATULAN), 테모졸로미드 (TEMODAR) 및 티오테파를 포함하나 이에 제한되지 않는 알킬화제;
- [0570] 5) 카르무스틴, 클로람부실 (LEUKERAN), 카르보플라틴 (PARAPLATIN), 시스플라틴 (PLATIN), 부셀판 (MYLERAN), 멜팔란 (ALKERAN), 미토마이신 (MITOSOL) 및 시클로포스파미드 (ENDOXAN) 를 포함하나 이에 제한되지 않는 DNA 가교제;
- [0571] 6) 클라드리빈 (LEUSTATIN), 시타르빈, (ARA-C), 머캅토티린 (PURINETHOL), 티오구아닌, 펜토스타틴 (NIPENT), 시토신 아라비노시드 (시타라빈, ARA-C), 겐시타빈 (GEMZAR), 플루오로우라실 (5-FU, CARAC), 카페시타빈 (XELODA), 류코보린 (FUSILEV), 메토티렉세이트 (RHEUMATREX) 및 랄티트렉세드를 포함하나 이에 제한되지 않는 항대사산물;
- [0572] 7) 종종 식물 알칼로이드 및 테르페노이드, 또는 이의 유도체인 항유사분열제로서, 탁산 예컨대 도세탁셀 (TAXITERE), 파클리탁셀 (ABRAXANE, TAXOL), 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴 (ONCOVIN), 빈블라스틴, 빈테신 및 비노렐빈 (NAVELBINE) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 항유사분열제;
- [0573] 8) 암사크린, 캄토테신 (CTP), 제니스텐, 이리노테칸 (CAMPTOSAR), 토포테칸 (HYCANTIN), 독소루비신 (ADRIAMYCIN), 다우노루비신 (CERUBIDINE), 에피루비신 (ELLENCE), ICRF-193, 테니포시드 (VUMON), 미톡산트론 (NOVANTRONE) 및 에토포시드 (EPOSIN) 를 포함하나 이에 제한되지 않는 토포이소머라아제 저해제;
- [0574] 9) 플루다라빈 (FLUDARA), 아피디콜린, 간시클로비르 및 시도포비르를 포함하나 이에 제한되지 않는 DNA 복제 저해제;
- [0575] 10) 하이드록시우레아를 포함하나 이에 제한되지 않는 리보뉴클레오시드 디포스페이트 리덕타아제 저해제;
- [0576] 11) 악티노마이신 D (악티노마이신, COSMEGEN) 및 플리카마이신 (미트라마이신) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 전사 저해제;
- [0577] 12) 블레오마이신 (BLENOXANE), 이다루비신을 포함하나 이에 제한되지 않는 DNA 절단제;
- [0578] 13) 악티노마이신 D (악티노마이신, COSMEGEN) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 세포독성 항체;
- [0579] 14) 아미노글루테티미드, 아나스트로졸 (ARIMIDEX), 레트로졸 (FEMARA), 보로졸 (RIVIZOR), 및 엑스메스탄 (AROMASIN) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 아로마타아제 저해제;
- [0580] 15) 제니스테인, 수니티닙 (SUTENT) 및 베바시주맙 (AVASTIN) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 혈관신생

저해제;

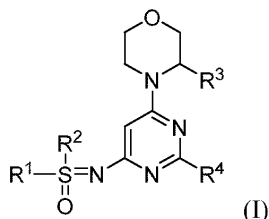
- [0581] 16) 아미노글루테티미드 (CYTADREN), 비칼루타미드 (CASODEX), 시프로테론, 플루타미드 (EULEXIN), 닐루타미드 (NILANDRON) 를 포함하나 이에 제한되지 않는 항스테로이드 및 항안드로겐;
- [0582] 17) 이마티닙 (GLEEVEC), 에를로티닙 (TARCEVA), 라파티닙 (TYKERB), 소라페닙 (NEXAVAR) 및 액시티닙 (INLYTA) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 티로신 키나아제 저해제;
- [0583] 18) 에베롤리무스, 템시롤리무스 (TORISEL) 및 시롤리무스를 포함하나 이에 제한되지 않는 mTOR 저해제;
- [0584] 19) 트라스투주맵 (HERCEPTIN) 및 리툽시맵 (RITUXAN) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 모노클로날 항체;
- [0585] 20) 세포자멸사 유도제 예컨대 코디세핀;
- [0586] 21) 클린다마이신, 클로람페니콜, 스트렙토마이신, 아니소마이신 및 시클로헥시미드를 포함하나 이에 제한되지 않는 단백질 합성 저해제;
- [0587] 22) 메트포르민 및 펜포르민을 포함하나 이에 제한되지 않는 당뇨병치료제;
- [0588] 23) 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 항생제;
- [0589] a. 독시사이클린을 포함하나 이에 제한되지 않는 테트라사이클린;
- [0590] b. 아지트로마이신을 포함하나 이에 제한되지 않는 에리트로마이신;
- [0591] c. 타이제사이클린을 포함하나 이에 제한되지 않는 글리실글리신;
- [0592] d. 피르비늄 파모에이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 항기생충제;
- [0593] e. 페니실린 및 세팔로스포린을 포함하나 이에 제한되지 않는 베타-락탐;
- [0594] f. 다우노루비신 및 독소루비신을 포함하나 이에 제한되지 않는 안트라사이클린 항생제;
- [0595] g. 클로람페니콜, 미토마이신 C 및 악티노마이신을 포함하나 이에 제한되지 않는 기타 항생제;
- [0596] 24) 무로모맵-CD3, 인플릭시맵 (REMICADE), 아달리우맵 (HUMIRA), 오말리주맵 (XOLAIR), 다클리주맵 (ZENAPAX), 리툽시맵 (RITUXAN), 이브리투모맵 (ZEVALIN), 토시투모맵 (BEXXAR), 세툽시맵 (ERBITUX), 트라스투주맵 (HERCEPTIN), ADCETRIS, 알렘투주맵 (CAMPATH-1H), Lym-1 (ONCOLYM), 이필리우맵 (YERVOY), 비탁신, 베바시주맵 (AVASTIN) 및 압식시맵 (REOPRO) 을 포함하나 이에 제한되지 않는 항체 치료제; 및
- [0597] 25) 기타 작용제, 예컨대 바실러스 칼메트-게랑 (Bacillus Calmette-Guerin) (B-C-G) 백신; 부세렐린 (ETILAMIDE); 클로로퀸 (ARALEN); 클로드로네이트, 파미드로네이트, 및 기타 비스포스포네이트; 콜키신; 데메록시비리딘; 디클로로아세테이트; 에스트라무스틴; 펠그라스탐 (NEUPOGEN); 플루드로코르티손 (FLORINEF); 고세렐린 (ZOLADEX); 인터페론; 류코보린; 류프롤리드 (LUPRON); 레바미솔; 로니다민; 메스나; 메트포르민; 미토탄 (o,p'-DDD, LYSODREN); 노코다졸; 옥트레오티드 (SANDOSTATIN); 페리포신; 포르피머 (특히 광치료요법 및 방사선치료요법과 조합으로); 수라민; 타목시펜; 티타노센 디클로라이드; 트레티노인; 아나볼릭 스테로이드 예컨대 플루옥시메스테론 (HALOTESTIN); 에스트로겐 예컨대 에스트라디올, 디에틸stil베스트롤 (DES) 및 디엔스트롤; 프로게스틴 예컨대 메드록시프로게스테론 아세테이트 (MPA) 및 메게스트롤; 및 테스토스테론.
- [0598] 임의의 경우, 다수의 치료제 (이중 적어도 하나는 본원에 개시된 화합물임) 는 임의의 순서로 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여하는 경우, 다수의 치료제는 단일, 통일된 형태로, 또는 다수 형태로 (단지예로서, 단일 알약으로서 또는 2 개의 별개의 알약으로서) 제공될 수 있다. 치료제 중 하나는 다수 용량으로 제공될 수 있거나, 둘 모두 다수 용량으로서 제공될 수 있다. 동시에 투여하지 않는 경우, 다수 용량 사이의 시기는 수 분 내지 4 주 범위 시간의 임의 지속기간일 수 있다.
- [0599] 따라서, 또다른 양태에서, 특정 구현에는 당해 기술 분야에 공지되는 장애의 치료를 위한 적어도 하나의 추가적인 작용제와 조합으로 대상에서의 장애를 감소시키거나 예방하기에 유효한 양의 본원에 개시된 화합물 또는 임의의 염을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물 대상에서의 ATR 키나아제-매개 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 관련 양태에서, 특정 구현에는 ATR 키나아제-매개 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가적인 작용제와 조합으로 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 치료적 조성물을 제공한다.

[0600] 본원에 개시된 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료할 구체적인 질환은 암을 포함하여, 증식성 및 과증식성 질환을 포함한다.

[0601] 인간 치료를 위해 유용한 것 뿐만 아니라, 본원에 개시된 특정 화합물 및 제형은 또한 포유동물, 설치류 등을 포함하여, 반려 동물, 외래 동물 및 가축의 수의적 치료에 유용할 수 있다. 보다 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

[0602] 본 개시물의 예시적인 구현예가 하기에 제공된다.

[0603] **구현예 I-1:** 구조식 (I) 의 화합물 또는 이의 염:



[0604]

[0605] [식 중:

[0606] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 (이의 각각은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환됨) 에서 선택되거나, R^1 및 R^2 는 이들 둘 모두가 부착되는 황과 함께, 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되는 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0607] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0608] R^4 는 C_{5-10} 아릴 및 C_{5-10} 헤테로아릴에서 선택되며, 이의 각각은 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

[0609] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ 및 $C(O)NR^8R^9$ 에서 선택되고;

[0610] 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 에서 선택되고;

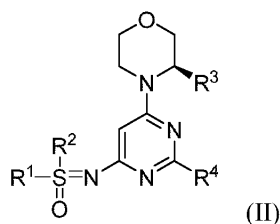
[0611] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬에서 선택되며 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들 둘 모두가 부착되는 원자와 함께, 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0612] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬에서 선택되며 할로, 하이드록시 및 알콕시에서 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들 둘 모두가 부착되는 원자와 함께, 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0613] **구현예 I-2:** R^3 이 C_{1-6} 알킬인, 구현예 I-1 에 기재된 화합물.

[0614] **구현예 I-3:** R^3 이 메틸인, 구현예 I-2 에 기재된 화합물.

[0615] **구현예 II-4:** 구조식 (II) 의 화합물 또는 이의 염:



[0616]

[0617] [식 중:

[0618] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 (이의 각각은 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환됨) 에서 선택되거나, R^1 및 R^2 는 이들 둘 모두가 부착되는 황과 함께, 하나 이상의 R^5 기로 임의 치환되는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0619] R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택되고;

[0620] R^4 는 C_{5-10} 아릴 또는 C_{5-10} 헤테로아릴에서 선택되며 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되고;

[0621] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ 및 $C(O)NR^8R^9$ 에서 선택되고;

[0622] 각각의 R^6 은 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 에서 선택되고;

[0623] 각각의 R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬에서 선택되며 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 임의 치환되거나; R^7 , R^8 및 R^9 중 임의의 2 개는 이들 둘 모두가 부착되는 원자와 함께, 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있고;

[0624] 각각의 R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬에서 선택되며 할로, 하이드록시 및 알콕시에서 선택되는 하나 이상의 기로 임의 치환되거나; R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 중 임의의 2 개는 이들 둘 모두가 부착되는 원자와 함께, 3-7 원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성할 수 있음].

[0625] **구현예 II-5:** R^3 이 C_{1-6} 알킬인, 구현예 II-4 에 기재된 화합물.

[0626] **구현예 II-6:** R^3 이 메틸인, 구현예 II-5 에 기재된 화합물.

[0627] **구현예 II-7:** R^4 가 C_{5-10} 헤테로아릴이며 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는, 구현예 II-6 에 기재된 화합물.

[0628] **구현예 II-8:** R^4 가 인돌, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 이미다졸로피리딘, 피롤로피라진, 피라졸로피라진, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 이미다졸로피리미딘, 피롤로피리다진, 피라졸로피리다진 및 이미다졸로피리다진에서 선택되며 하나 이상의 R^6 기로 임의 치환되는, 구현예 II-7 에 기재된 화합물.

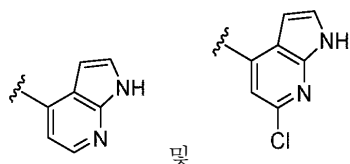
[0629] **구현예 II-9:** R^4 가 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘, 7*H*-피롤로[2,3-*c*]피리다진, 7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 및 5*H*-피롤로[2,3-*b*]피라진에서 선택되며 1 개, 2 개 또는 3 개의 R^6 기로 임의 치환되는, 구현예 II-8 에 기재된 화합물.

[0630] **구현예 II-10:** R^4 가 1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘이며 1 개 또는 2 개의 R^6 기로 임의 치환되는, 구현예 II-9 에 기재된 화합물.

[0631] **구현예 II-11:** 각각의 R^6 이 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, OR^{11} , $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$ 및 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 에서 선택되는, 구현예 II-10 에 기재된 화합물.

[0632] **구현예 II-12:** 각각의 R^6 이 독립적으로 $NR^{11}R^{12}$, 할로젠, 시아노, 하이드록시 및 옥소에서 선택되는, 구현예 II-11 에 기재된 화합물.

[0633] **구현예 II-13:** R^4 가



[0634] 에서 선택되는, 구현예 II-12 에 기재된 화합물.

[0635] **구현예 II-14:** 하기와 같은, 구현예 II-13 에 기재된 화합물:

[0636] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되며 1 개 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되거나, R^1 및 R^2 는 이들 둘 모두가 부착되는 황과 함께, 1 개 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고;

[0637] 각각의 R^5 는 독립적으로 NR^8R^9 , 할로젠, 시아노, 하이드록시, 옥소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ 및 $C(O)NR^8R^9$ 에서 선택됨.

[0638] **구현예 II-15:** 각각의 R^5 가 독립적으로 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 하이드록시알킬, OR^8 , $NR^7C(O)R^8$, $NR^7C(O)OR^8$, $NR^7C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ 및 $C(O)NR^8R^9$ 에서 선택되는, 구현예 II-14 에 기재된 화합물.

[0639] **구현예 II-16:** 각각의 R^5 가 독립적으로 $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$ 및 $C(O)NR^8R^9$ 에서 선택되는, 구현예 II-15 에 기재된 화합물.

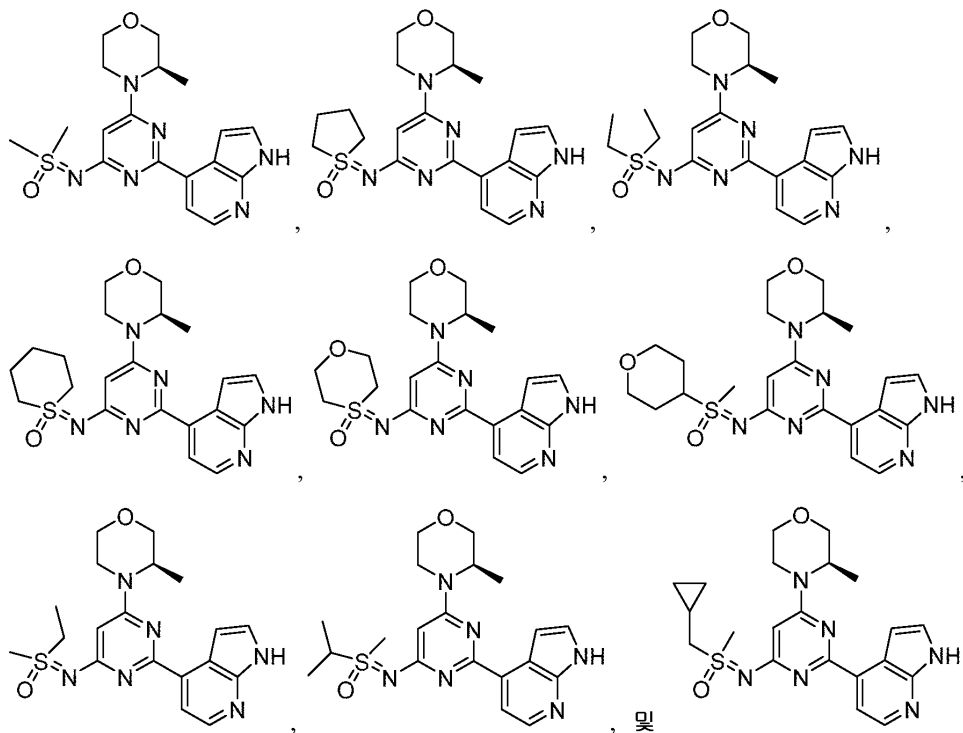
[0640] **구현예 II-17:** R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴에서 선택되며 1 개 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는, 구현예 II-16 에 기재된 화합물.

[0641] **구현예 II-18:** R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬 및 C_{3-6} 헤테로시클로알킬에서 선택되며 1 개 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는, 구현예 II-17 에 기재된 화합물.

[0642] **구현예 II-19:** R^1 및 R^2 가 독립적으로 C_{1-4} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬에서 선택되는, 구현예 II-17 에 기재된 화합물.

[0643] **구현예 II-20:** R^1 및 R^2 가 이들 둘 모두가 부착되는 황과 함께 헤테로시클로알킬 고리를 형성하며 1 개 또는 2 개의 R^5 기로 임의 치환되는, 구현예 II-17 에 기재된 화합물.

[0645] 구현예 C-21: 구조가 하기로부터 선택되는, 구현예 I-1 에 기재된 화합물:



[0646]

[0647] 구현예 C-22: 약제로서 사용하기 위한, 구현예 I-1 에 기재된 화합물.

[0648] 구현예 C-23: ATR 키나아제의 저해에 의해 완화되는 질환 또는 병상의 예방 또는 치료용 약제의 제조에서 사용하기 위한, 구현예 I-1 에 기재된 화합물.

[0649] 구현예 C-24: 질환이 암인, 구현예 C-23 에 기재된 화합물.

[0650] 구현예 C-25: 암이 화학치료요법-저항성 암인, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0651] 구현예 C-26: 암이 방사선요법-저항성 암인, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0652] 구현예 C-27: 암이 ALT-양성 암인, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0653] 구현예 C-28: 암이 육종인, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0654] 구현예 C-29: 암이 골육종 및 교모세포종에서 선택되는, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0655] 구현예 C-30: 암이 폐암, 두경부암, 췌장암, 위암 및 뇌암에서 선택되는, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0656] 구현예 C-31: 암이 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교모세포종, 식도암, 유방암, 간세포암종 및 난소암에서 선택되는, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0657] 구현예 C-32: 암이 염기 절제 회복 단백질에 있어서 결함을 갖는 것인, 구현예 C-24 에 기재된 화합물.

[0658] 구현예 C-33: 약학적으로 허용되는 담체와 함께 구현예 I-1 에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물.

[0659] 구현예 M-34: 구현예 I-1 에 기재된 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DNA-손상 물질 (damaging agent) 에 대한 세포의 감작화 방법.

[0660] 구현예 M-35: 구현예 I-1 에서 기재된 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, DNA 손상으로부터의 세포 회복의 예방 방법.

[0661] 구현예 M-36: ATR 키나아제를 구현예 I-1 에서 기재된 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, ATR 키나아제의 저해 방법.

[0662] 구현예 M-37: 치료적 유효량의 구현예 I-1 에 기재된 화합물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법.

- [0663] **구현예 M-38:** 질환이 암인, 구현예 **M-37** 에 기재된 방법.
- [0664] **구현예 M-39:** 암이 화학치료요법-저항성 암인, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0665] **구현예 M-40:** 암이 방사선치료요법-저항성 암인, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0666] **구현예 M-41:** 암이 ALT-양성 암인, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0667] **구현예 M-42:** 암이 육종인, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0668] **구현예 M-43:** 암이 골육종 및 교모세포종에서 선택되는, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0669] **구현예 M-44:** 암이 폐암, 두경부암, 췌장암, 위암 및 뇌암에서 선택되는, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0670] **구현예 M-45:** 암이 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 담도암, 두경부암, 방광암, 결장직장암, 교모세포종, 식도암, 유방암, 간세포암종 및 난소암에서 선택되는, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0671] **구현예 M-46:** 암이 염기 절제 회복 단백질에 있어서 결함을 갖는 것인, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0672] **구현예 M-47:** 암이 ATM 신호전달 캐스케이드에 있어서 결함을 갖는 것인, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0673] **구현예 M-48:** 결함이 하기 중 하나 이상의 변경된 발현 또는 활성인, 구현예 **M-47** 에 기재된 방법: TM, p53, CHK2, MRE11, RAD50, NBS 1, 53BP1, MDC1, H2AX, MCPH1/BRIT1, CTIP 또는 SMC1.
- [0674] **구현예 M-49:** 또다른 치료제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법으로서, 다른 치료제가 염기 절제 회복 단백질을 저해하거나 조절하는, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0675] **구현예 M-50:** 하기의 투여를 포함하는, ATR 키나아제-매개 질환의 치료 방법:
- [0676] a. 치료적 유효량의 구현예 **I-1** 에 기재된 화합물; 및
- [0677] b. 또다른 치료제.
- [0678] **구현예 M-51:** 다른 치료제가 CHK1 저해제인, 구현예 **M-50** 에 기재된 방법.
- [0679] **구현예 M-52:** CHK1 저해제가 MK-8776, LY2603618, V158411, PF-477736, UCN-01 및 AZD7762 에서 선택되는, 구현예 **M-50** 에 기재된 방법.
- [0680] **구현예 M-53:** 다른 치료제가 DNA-손상 물질인, 구현예 **M-50** 에 기재된 방법.
- [0681] **구현예 M-54:** DNA-손상 물질이 이온화 방사선, 방사선 유사성 네오카르지노스타틴 (radiomimetic neocarzinostatin), 백금화합물화제 (platinating agent), Topo I 저해제, Topo II 저해제, 대사길항물질, 알킬화제, 알킬 술포네이트 및 항생제에서 선택되는, 구현예 **M-53** 에 기재된 방법.
- [0682] **구현예 M-55:** 백금화합물화제가 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 피코플라틴, 사트라플라틴, ProLindac 및 아로플라틴에서 선택되는, 구현예 **M-54** 에 기재된 방법.
- [0683] **구현예 M-56:** Topo I 저해제가 캄토테신, 토포테칸, 이리노테칸/SN38, 루비테칸 및 벨로테칸에서 선택되는, 구현예 **M-54** 에 기재된 방법.
- [0684] **구현예 M-57:** Topo II 저해제가 에토포시드, 다우노루비신, 독소루비신, 클라루비신, 에피루비신, 이다루비신, 암루비신, 피라루비신, 발루비신, 조루비신 및 테니포시드에서 선택되는, 구현예 **M-54** 에 기재된 방법.
- [0685] **구현예 M-58:** 대사길항물질이 아미노프테린, 메토틱렉세이트, 페메트렉세드, 팔티트렉세드, 펜토스타틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 플루다라빈, 티오구아닌, 머캅토포린, 플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르, 카르모푸르, 플록수리딘, 시타라빈, 켄시타빈, 아자시티딘 및 하이드록시우레아에서 선택되는, 구현예 **M-54** 에서 기재되는 방법.
- [0686] **구현예 M-59:** 알킬화제가 메클로레타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 트로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 프레드니무스틴, 벤다무스틴, 우라무스틴, 에스트라무스틴, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 포테무스틴, 니무스틴, 라니무스틴, 스트렙토조신, 부술판, 만노술판, 트레오술판, 카르보쿠온, 티오테파 (thioTEPA), 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 프로카르바진, 다카르바진, 테모졸로미드, 알트레타민, 미토브로니톨, 악티노마이신, 블레오마이신, 미토마이신 및 플리카마이신에서 선택되는, 구현예 **M-54** 에 기재된 방법.

- [0687] **구현예 M-60:** 암 치료의 비-화학적 방법을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 **M-38** 에 기재된 방법.
- [0688] **구현예 M-61:** 방사선 치료요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 **M-60** 에 기재된 방법.
- [0689] **구현예 M-62:** 수술, 열 절제술 (thermoablation), 초음파 집속 치료요법, 냉동치료요법, 또는 이의 임의의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 **M-60** 에 기재된 방법.
- [0690] **구현예 M-63:** 구현예 **I-1** 에 기재된 화합물을 환자에게 투여함으로써 화학치료요법 또는 방사선 치료요법에서 선택되는 암 치료요법에 대한 암 세포의 민감도를 증가시키는 방법.
- [0691] **구현예 M-64:** 암 세포가 체장암 세포인, 구현예 **M-63** 에 기재된 방법.
- [0692] **구현예 M-65:** 치료적 유효량의 제 1 항에 기재된 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 효과를 달성하기 위한 방법으로서, 효과가 화학요법제에 대한 민감도 증가인 방법.

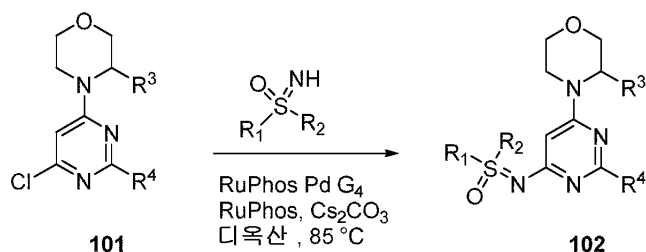
[0693] **약어 목록**

[0694] Boc = *tert*-부틸옥시카르보닐; BPin = 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일; Br₂ = 브롬; Bu = *n*-부틸; *t*-Bu = *tert*-부틸 = 2,2-디메틸에틸; °C = 섭씨; CBz = 카르복시벤질; CDCl₃ = 중수소화된 클로로포름; CD₃CN = 중수소화된 아세토니트릴; DBN = 1,5-디아자바이시클로(4.3.0)논-5-엔; DBU = 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)운데크-7-엔; DCM = CH₂Cl₂ = 디클로로메탄; DDTT = 3-((디메틸아미노메틸리덴)아미노)-3*H*-1,2,4-디티아졸-5-티온; DIPEA = *i*Pr₂NEt = 디이소프로필에틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DMF = 디메틸포름아미드; DMF-d₇ = 디메틸포름아미드-d₇; DMSO = 디메틸 술폭시드; DMSO-d₆ = 디메틸 술폭시드-d₆; DMTr = 디메톡시트리틸 = (4-메톡시페닐)₂(페닐)메틸; D₂O = 중수산화수; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; EA = EtOAc = 에틸 아세테이트; ES⁺ = 전기분무 양이온 이온화; ES⁻ = 전기분무 음이온 이온화; Et = 에틸; EtOH = 에탄올; h = 시간; H = 수소; HCl = 염화수소; HCO₂NH₄ = 암모늄 포르메이트; H₂O = 물; HPLC = 고압 액체 크로마토그래피, 분취용 고정능 액체 크로마토그래피로도 공지됨; int. = 중간체; *i*Pr = 이소프로필 = 2-프로필; M = 몰; mCPBA = *m*-클로로퍼벤조산; MeCN = CH₃CN = 아세토니트릴; MeOH = 메탄올; MHz = 메가헤르츠; mL = 밀리리터; min = 분; MS = 질량 분석법; MsCl = 메탄술포닐 클로라이드; μW = 마이크로웨이브; N₂ = 질소; NH₃ = 암모니아; NH₄OH = 수산화암모늄; NMP = *N*-메틸-2-피롤리돈; ¹H-NMR = 양성자 핵 자기 공명; ³¹P-NMR = 인 핵 자기 공명; PBS = 인산완충 생리식염수; PE = 석유 에테르; Pin = 피나콜 = 2,3-디메틸부탄-2,3-디올; Pin₂B₂ = 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보로란); Piv = 피발로일 = (CH₃)₃C-C(=O)-; PPA = 폴리인산; prep-HPLC = 분취용 고압 액체 크로마토그래피, 분취용 고성능 액체 크로마토그래피로도 공지됨; RT = 실온; NaOH = 수산화나트륨; Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드; RuPhos = 디시클로헥실(2',6'-디이소프로폭시-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀; THF = 테트라히드로푸란; Py = 피리딘; SFC = 초임계 액체 크로마토그래피; TBSCl = *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드; TEA = 트리에틸아민; TEAB = 테트라에틸 암모늄 바이카르보네이트; TMSCl = 트리메틸실릴 클로라이드; TFA = 트리플루오로아세트산; K₂CO₃ = 탄산칼륨; μL = ul = 마이크로리터.

[0695] **화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법**

[0696] 하기 도식을 사용하여 본 개시물을 실행할 수 있다.

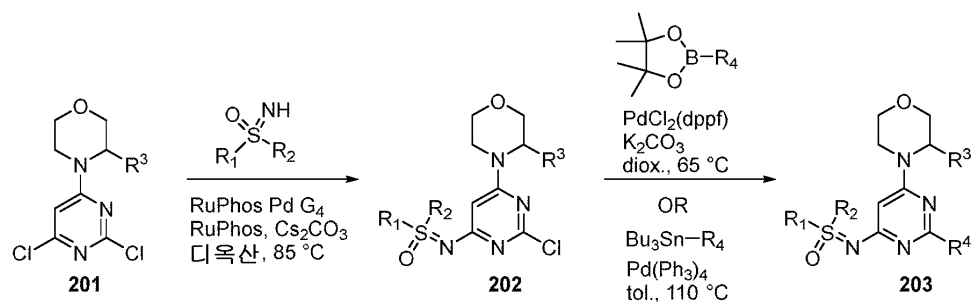
[0697] 도식 I



[0698]

[0699] 클로로-피리미딘 **101** 및 술폭시민과의 부흐발트 커플링 반응으로, 치환된 피리미딘 화합물 **102** 가 산출된다.

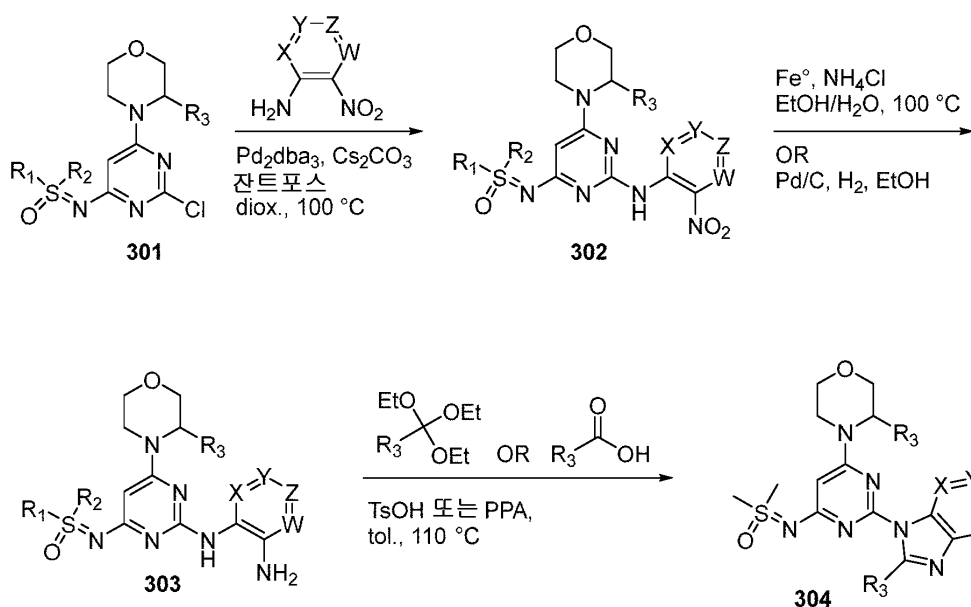
[0700] 도식 II



[0701]

[0702] 본 개시물의 화합물의 제조를 위한 하나의 경로를 도식 II 에 나타낸다. 중간체 **201** 및 술폭시민과의 부흐발트 커플링으로, 클로로피리미딘 **202** 가 제공된다. 후속되는 보론산 에스테르와의 스즈키 커플링 또는 스타난과의 스틸 커플링으로, 피리미딘 화합물 **203** 이 제공된다.

[0703] 도식 III

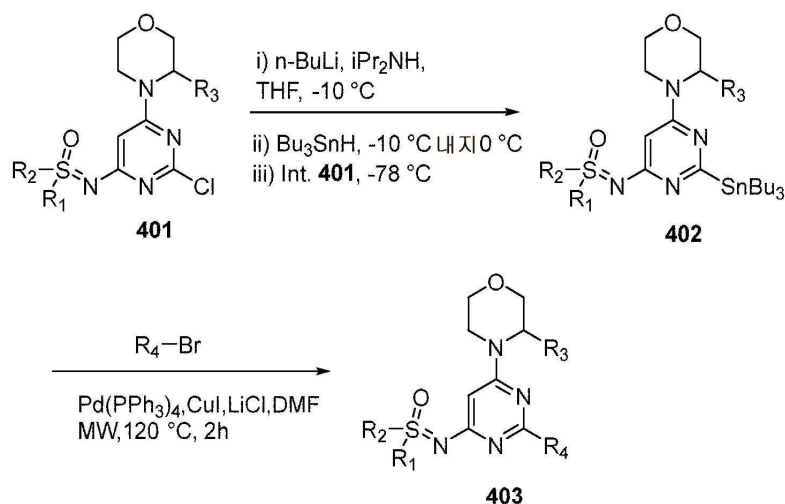


[0704]

[0705] 본 개시물의 화합물을 제조하기 위한 하나의 경로를 도식 III 에 나타낸다. 클로로피리미딘 **301** 및 아릴 아민과의 부흐발트 커플링, 이후 철 매개 환원 또는 팔라듐 촉매화된 수소화로, 아미노 중간체 **303** 이 제공된다.

오르토에스테르 또는 카르복실산과의 후속 환화로, 피리미딘 화합물 **304** 가 제공된다.

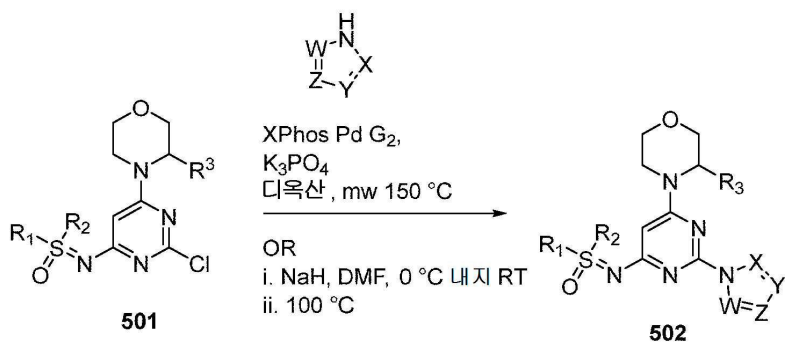
[0706] 도식 IV



[0707]

[0708] 본 개시물의 화합물을 제조하기 위한 하나의 경로를 도식 IV 에 나타낸다. 클로로피리미딘 401 의 스타난 402 으로의 전환 및 아릴 브로마이드와의 후속 스틸 커플링으로, 피리미딘 화합물 403 이 제공된다.

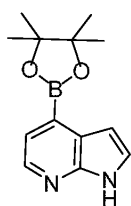
[0709] 도식 V



[0710]

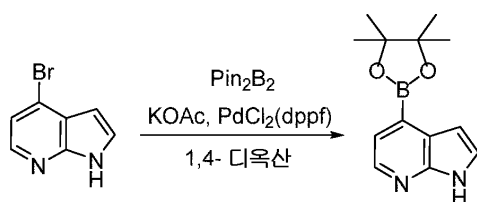
[0711] 본 개시물의 화합물을 제조하기 위한 하나의 경로를 도식 V 에 나타낸다. 클로로피리미딘 501 및 아미노-헤테로사이클과의 부흐발트 커플링 또는 S_NAr 부가로, 피리미딘 화합물 402 가 제공된다.

[0712] 중간체 A



[0713]

[0714] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘



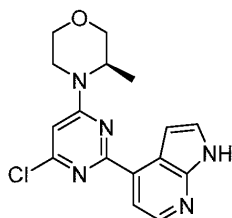
[0715]

[0716] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0717] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 4-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (10.0 g, 51.0 mmol), Pin_2B_2 (15.5 g, 61.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.0 g, 2.5 mmol) 및 KOAc (10.0 g, 102 mmol) 의 혼합물을 Ar 로 5 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 80°C 로 가열하고 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 25% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (3.8 g, 31% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

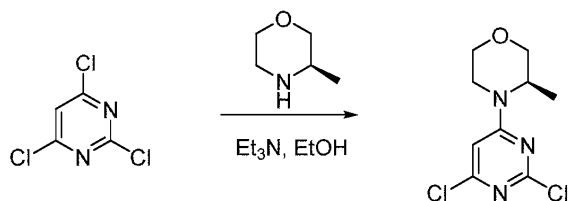
[0718] MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_2$ 요구치: 244, 실측치: 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0719] 중간체 B



[0720]

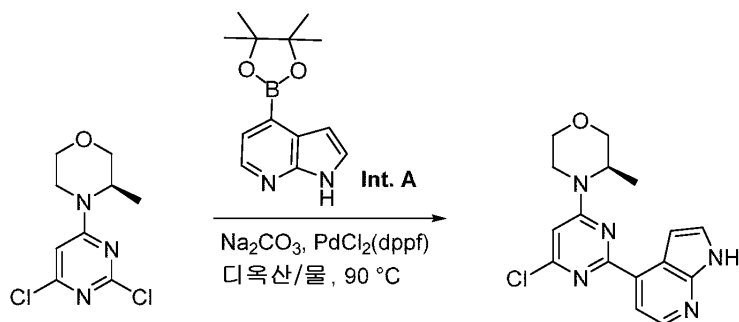
[0721] (R)-4-(6-클로로-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린



[0722]

[0723] 6(R)-4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 EtOH (80 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리미딘 (12.3 g, 67.3 mmol) 및 Et_3N (14.2 mL, 101 mmol) 의 용액에 (R)-3-메틸모르폴린 (6.8 g, 67 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (200 mL) 로 희석하고, H_2O (150 mL) 로 분할시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 150 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 5% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (11.8 g, 71% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0724] MS (ES^+) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ 요구치: 241, 실측치: 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0725]

[0726] (R)-4-(6-클로로-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 1,4-디옥산 (60 mL) 및 물 (15 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (3.0 g, 12 mmol), Int. A (2.8 g, 12 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.44 g, 0.60 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.6 g, 24 mmol) 의 혼합물을 Ar 으로 5 분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 90°C 로 가열하고 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 50% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (1.84 g, 46% 수율) 을 황색

고체로서 수득하였다.

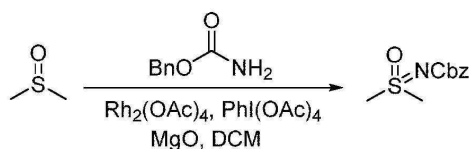
[0727] MS (ES^+) $C_{16}H_{16}ClN_5O$ 요구치: 329, 실측치: 330 $[M+H]^+$.

[0728] 중간체 C



[0729]

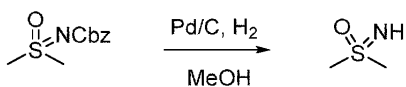
[0730] 이미노디메틸- λ^6 -술팜논



[0731]

[0732] 벤질 (디메틸(옥소)- λ^6 -술팜네일리덴)카르바메이트 CH_2Cl_2 (100 mL) 중 DMSO (780 mg, 10.0 mmol), 벤질 카르바메이트 (2.3 g, 15 mmol), $Rh_2(OAc)_4$ (110 mg, 0.25 mmol) 및 MgO (1.6 g, 40 mmol) 의 현탁액에 $PhI(OAc)_2$ (4.8 g, 15 mmol) 를 첨가하였다. 생성 혼합물을 RT 에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0 - 90% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (900 mg, 40% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0733] MS (ES^+) $C_{10}H_{13}NO_3S$ 요구치: 227, 실측치: 228 $[M+H]^+$.

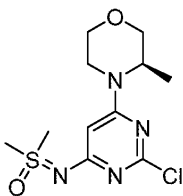


[0734]

[0735] 이미노디메틸- λ^6 -술팜논 이전 단계로부터의 생성물 (600 mg, 2.6 mmol) 및 Pd / C (243 mg, 2.6 mmol) 를 MeOH (20 mL) 에 현탁하였다. 혼합물을 1 atm 에서 H_2 의 분위기 하에 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 퍼징하고, CELITE® 를 통해 여과하고, 필터 패드를 MeOH (10 mL) 로 세척하였다. 혼합물을 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (205 mg, 85% 수율) 을 무색 오일로서 수득하였다.

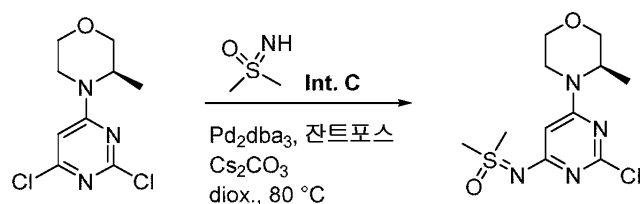
[0736] MS (ES^+) C_2H_7NOS 요구치: 93, 실측치: 94 $[M+H]^+$.

[0737] 중간체 D



[0738]

[0739] (*R*)-((2-클로로-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜논



[0740]

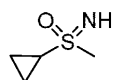
[0741] **(R)-((2-클로로-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜:** 반응 바이알을 (R)-4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 (Int. B, 단계 1 에 대해 기재된 바와 같이 합성) (500 mg, 2.02 mmol), Int. C (225 mg, 2.42 mmol) 및 디옥산 (10 mL) 로 충전하고, 혼합물을 N_2 로 30 초 동안 탈기하였다. CS_2CO_3 (1.97 g, 6.05 mmol), Pd_2dba_3 (185 mg, 0.202 mmol) 및 잔트포스 (233 mg, 0.403 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 N_2 로 30 초 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고 85°C 에서 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc 중 0 - 10 % MeOH) 를 통해 정제하여, (R)-((2-클로로-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜 (362 mg, 59% 수율) 을 얻은 황색 고체로서, 그리고 (R)-((4-클로로-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜 (222 mg, 36% 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 5.73 (s, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 3.1 Hz, 6H), 3.19 (td, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES^+) $C_{11}H_{17}ClN_4O_2S$ 요구치 : 304, 실측치: 305 $[M+H]^+$.

[0742]

[0743] 중간체 E

[0744]

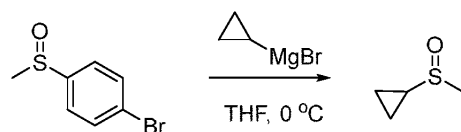


[0745]

시클로프로필(이미노)(메틸)- λ^6 -술팜

[0746]

단계 1



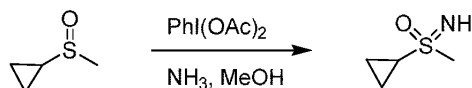
[0747]

[0748] **(메틸술피닐)시클로프로판:** THF (100 mL) 중 1-브로모-4-(메틸술피닐)벤젠 (10.5 g, 48.0 mmol) 의 용액에 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (1M, 72 mL, 72 mmol) 를 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 1.5 h 동안 교반하였다. 포화된 수성 NH_4Cl 을 첨가하고 (200 mL), 층을 분리하고 수성층을 CH_2Cl_2 (5 x 150 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 50 - 100% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (3.2 g, 64% 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[0749] MS (ES^+) C_4H_8OS 요구치: 104, 실측치: 105 $[M+H]^+$.

[0750]

단계 2

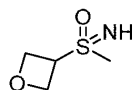


[0751]

[0752] **시클로프로필(이미노)(메틸)- λ^6 -술팜:** 0°C 에서 MeOH (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (22 g, 0.21 mol) 및 $PhI(OAc)_2$ (204 g, 0.64 mol) 의 용액에 NH_3 (120 mL, 0.84 mol, MeOH 중 7 N) 을 적가하였다. 생성 혼합물을 RT 로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 15% EtOAc, 이어서 CH_2Cl_2 중 2% MeOH 사용) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (20 g, 79%) 을 황색 오일로서 수득하였다.

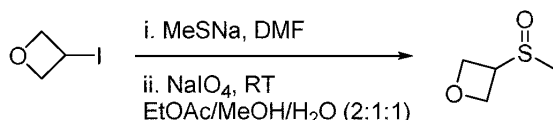
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (s, 3H), 2.58 (tt, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 1.05 (dt, J = 11.1, 4.5 Hz, 2H).

중간체 F



이미노(메틸)(옥세탄-3-일)-λ⁶-설파논

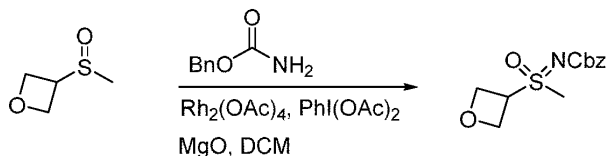
단계 1



3-(메틸설파닐)옥세탄: DMF (60 mL) 중 3-요오도옥세탄 (6.0 g, 32.6 mmol)의 용액에 CH₃SNa (2.28 g, 32.6 mmol)를 N₂ 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하였다. EtOAc (120 mL) 및 물 (80 mL)을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기층을 염수 (80 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 여과하였다. EtOAc의 용액에 MeOH (60 mL), 물 (60 mL) 및 NaIO₄ (6.2 g, 29.3 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 50% EtOAc → CH₂Cl₂ 중 10% MeOH)를 통해 정제하여, 표제 화합물 (3.5 g, 90% 수율)을 얻은 황색 오일로서 수득하였다.

MS (ES⁺) C₄H₈O₂S 요구치: 120, 실측치: 121 [M+H]⁺.

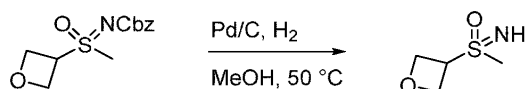
단계 2



벤질 (메틸)(옥세탄-3-일)(옥소)-λ⁶-설파네일리덴)카르바메이트: CH₂Cl₂ (260 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (3.5 g, 29 mmol)의 용액에 벤질 카르바메이트 (6.58 g, 43.6 mmol), Rh₂(OAc)₄ (383 mg, 0.873 mmol), PhI(OAc)₂ (14.0 g, 43.6 mmol) 및 MgO (4.7 g, 116 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂의 분위기 하에 16 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE®를 통해 여과하고, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 20 - 50% EtOAc)를 통해 정제하여, 표제 화합물 (4.1 g, 52% 수율)을 얻은 황색 오일로서 수득하였다.

MS (ES⁺) C₁₂H₁₅NO₄S 요구치: 269, 실측치: 270 [M+H]⁺.

단계 3

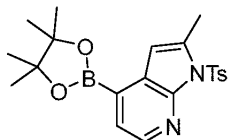


이미노(메틸)(옥세탄-3-일)-λ⁶-설파논: MeOH (60 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (4.1 g, 15 mmol)에 Pd/C (4.1 g)를 N₂ 하에 첨가하였다. 분위기를 제거하고 H₂ (3 x)로 퍼징하였다. 혼합물을 50°C로 가열

하고, H₂ 분위기 하에 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (1.7 g, 83% 수율) 을 얻은 황색 오일로서 수득하였다.

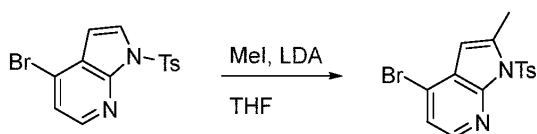
MS (ES⁺) C₄H₉NO₂S 요구치: 135, 실측치: 136 [M+H]⁺.

중간체 G



2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

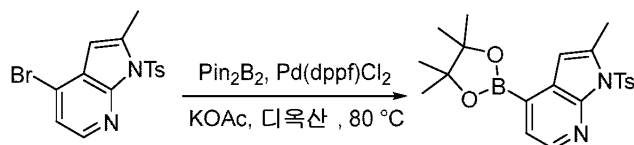
단계 1



4-브로모-2-메틸-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘: -78℃ 에서 THF (30 mL) 중 4-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 2.9 mmol) 의 용액에 LDA (THF 중 2 M, 2.9 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 Ar 의 분위기 하에 -78℃ 에서 1 h 동안 교반하였다. MeI (4.0 g, 29 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 RT 로 가온하고 3 h 동안 교반하였다. 포화된 수성 NH₄Cl (50 mL) 을 첨가하고, 수성층을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출하였다. 조 합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고 여과하고, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 65 - 95%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 21.2 x 250 mm) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (420 mg, 40% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ES⁺) C₁₅H₁₃BrN₂O₂S 요구치: 364, 실측치: 365 [M+H]⁺.

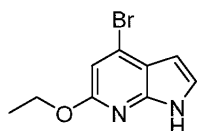
단계 2



2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘: 반응 바이알을, 디옥 산 (5 mL) 중 이전 반응으로부터의 생성물 (410 mg, 1.13 mmol), Pin₂B₂ (345 mg, 1.3 mmol), KOAc (277 mg, 2.8 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0.11 mmol) 로 충전하였다. 혼합물을 1 min 동안 Ar 을 버블링하여 탈 기하였다. 혼합물을 80℃ 에서 가열하고, 5 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 을 통해 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 20% EtOAc) 를 통 해 정제하여, 표제 화합물 (350 mg, 75% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

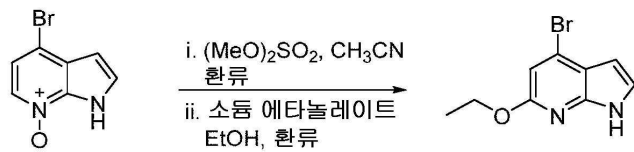
MS (ES⁺) C₂₁H₂₅BN₂O₄S 요구치: 412, 실측치: 331 [M-81]⁺.

중간체 H



[0782] 4-브로모-6-에톡시-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘

[0783] 단계 1

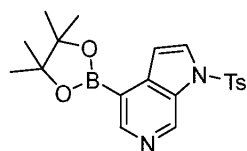


[0784]

[0785] 4-브로모-6-에톡시-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘: CH₃CN (10 mL) 중 4-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 7-옥사이드 (426 mg, 2.0 mmol) 및 디메틸 술페이트 (303 mg, 2.4 mmol) 의 혼합물을 24 h 동안 70℃ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 나트륨 에타놀레이트 (40 mg, 6.0 mmol) 를 첨가하고 혼합물을 24 h 동안 70℃ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, AcOH 를 사용하여 pH = 7 로 중화시킨 후, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (50 mL) 에 용해하고, 수성 포화 NaHCO₃ (20 mL) 및 염수 (15 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0 - 20% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (151 mg, 31% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0786] MS (ES⁺) C₉H₉BrN₂O 요구치: 240, 실측치: 241 [M+H]⁺.

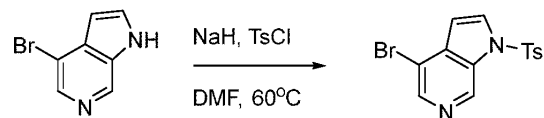
[0787] 중간체 I



[0788]

[0789] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘

[0790] 단계 1

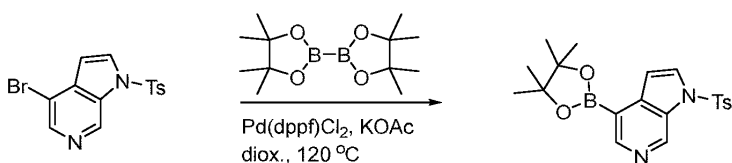


[0791]

[0792] 4-브로모-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘: 0℃ 에서 DMF (10 mL) 중 4-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘 (300 mg, 1.5 mmol) 의 용액에 NaH (92 mg, 2.25 mmol, 60%) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃ 에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 가온하고, TsCl (429 mg, 2.25 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 60℃ 로 가열하고, 추가 2 h 동안 교반하였다. H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc (3 x 15 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0 - 20% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (300 mg, 57% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0793] MS (ES⁺) C₁₄H₁₁BrN₂O₂S 요구치: 350, 실측치: 351 [M-81]⁺.

[0794] 단계 2



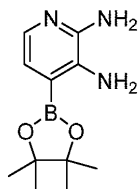
[0795]

[0796] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘: 디옥산 (10 mL) 중 이전 단

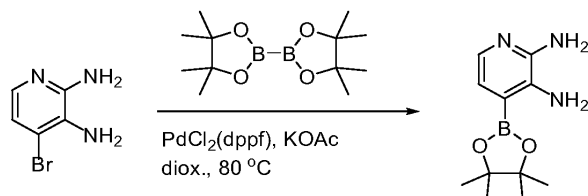
계로부터의 생성물 (300 mg, 0.86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보로란) (254 mg, 1.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0.086 mmol) 및 KOAc (169 mg, 1.72 mmol) 의 혼합물을 Ar 로 탈기하고, 반응 혼합물을 120℃ 에서 4 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (석유 에테르 중 10 - 60% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (100 mg, 29% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0797] MS (ES⁺) C₂₀H₂₃BN₂O₄S 요구치: 398, 실측치: 399 [M+H]⁺.

[0798] 중간체 J



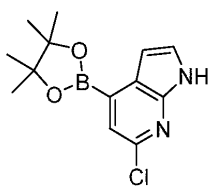
[0799]
[0800] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2,3-디아민



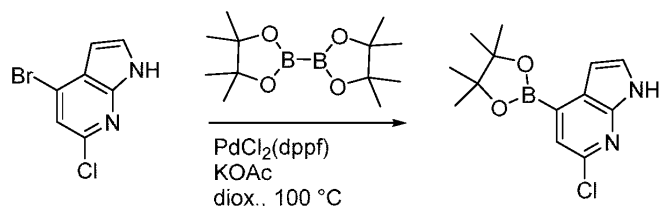
[0801]
[0802] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2,3-디아민: 디옥산 (10 mL) 중 4-브로모피리딘-2,3-디아민 (200 mg, 1.07 mmol), KOAc (262 mg, 2.67 mmol) 및 Pin₂B₂ (544 mg, 2.14 mmol) 의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0.086 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 Ar 의 분위기 하에 80℃ 에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 석유 에테르 (20 mL) 중 취하고, 10 분 동안 교반하고, 여과하고 농축하여, 표제 화합물 (>250 mg, 추정 정량) 을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0803] MS (ES⁺) C₁₁H₁₈BN₃O₂ 요구치: 235, 실측치: 154 [M-81]⁺.

[0804] 중간체 K



[0805]
[0806] 6-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

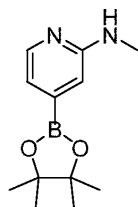


[0807]
[0808] 6-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘: 디옥산 (2160 μL) 중 4-브로모-6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100 mg, 0.432 mmol), Pin₂B₂ (121 mg, 0.475 mmol) 및 KOAc (127

mg, 1.30 mmol) 의 현탁액을 N₂ 로 1 분 동안 탈기하였다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17 mg, 0.022 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 로 탈기하였다. 반응 혼합물을 100℃ 로 가열하고 12 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (추정 정량) 을 갈색 고체로서 수득하였다.

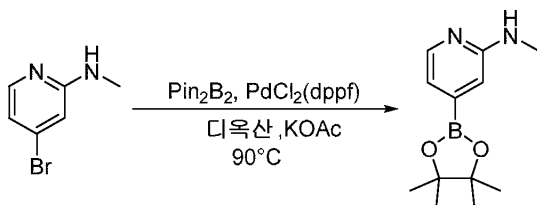
[0809] MS (ES⁺) C₁₃H₁₆BClN₂O₂ 요구치: 278, 실측치: 279 [M+H]⁺.

[0810] 중간체 L



[0811]

[0812] ***N*-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-아민**

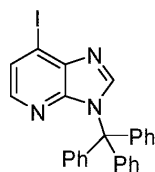


[0813]

[0814] ***N*-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-아민**: 디옥산 (15 mL) 중 4-브로모-*N*-메틸피리딘-2-아민 (85 mg, 0.45mmol), KOAc (132 mg, 1.35 mmol) 및 Pin₂B₂ (220 mg, 0.9 mmol) 의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 90℃ 에서 가열하고, N₂ 의 분위기 하에 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, EtOAc (50 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 혼합물을 CELITE® 를 통해 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (100 mg) 을 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0815] MS (ES⁺) C₁₂H₁₉BN₂O₂ 요구치: 234, 실측치: 153 [M-81]⁺.

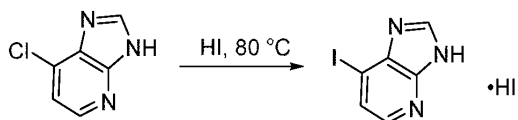
[0816] 중간체 M



[0817]

[0818] **7-요오도-3-트리틸-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘**

[0819] 단계 1



[0820]

[0821] **7-요오도-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘 히드로요오디드**: 수성 HI (12 mL) 중 7-클로로-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘 (735 mg, 4.80 mmol) 의 혼합물을 80℃ 에서 가열하고, 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 진공 하 건조시켜, 표제 화합물 (1.5 g, 84% 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

[0822] MS (ES^+) $C_6H_4IN_3$ 요구치: 245, 실측치: 246 $[M+H]^+$.

[0823] 단계 2

[0824]

[0825] 7-요오도-3-트리틸-3H-이미다조[4,5-*b*]피리딘: 5°C 에서 DMF (8 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (735 mg, 1.97 mmol) 의 용액에 NaH (158 mg, 3.94 mmol, 미네랄 오일 중 60%) 를 첨가하고, 생성 혼합물을 이 온도에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF (2 mL) 중 트리틸 클로라이드 (822 mg, 2.96 mmol) 의 용액에 적 가하고, 생성 혼합물을 추가 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 10 - 25% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (620 mg, 65% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0826]

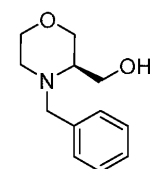
[0827]

중간체 N

[0828]

[0829]

[0830]

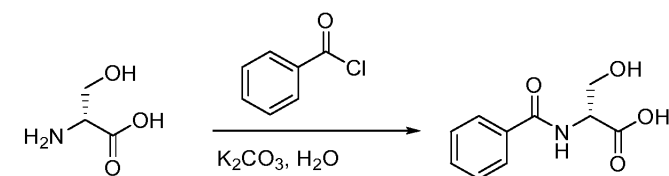


(*R*)-(4-벤질모르폴린-3-일)메탄올

단계 1

[0831]

[0832]

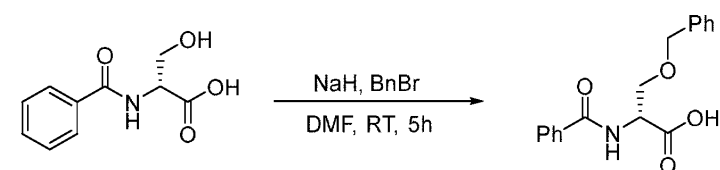


벤조일-*D*-세린: 25°C 에서 16 h 동안 교반한 H_2O (500 mL) 중 (*R*)-2-아미노-3-하이드록시프로판산 (50 g, 476 mmol), 벤조일 클로라이드 (66.64 g, 476 mmol) 및 K_2CO_3 (131.6 g, 952 mmol) 의 용액. 반응 혼합물을 1 N HCl 을 사용하여 pH = 3 ~ 4 로 조정하고, 수성층을 EtOAc (800 mL) 로 추출하였다. 유기층을 염수 (2 x 500 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (35.8 g, 40% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0833] MS (ES^+) $C_{10}H_{11}NO_4$ 요구치: 209, 실측치: 210 $[M+H]^+$.

[0834] 단계 2

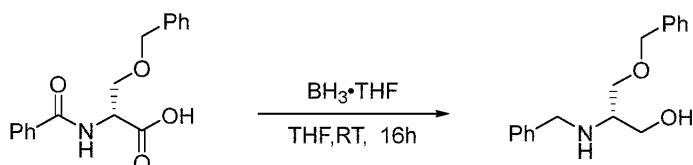
[0835]



[0836] ***N*-벤조일-*O*-벤질-*D*-세린:** N₂ 의 분위기 하 0℃ 에서 DMF (300 mL) 중 NaH (33.06 g, 1378 mmol) 의 현탁액에 DMF (300 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (96 g, 459 mmol) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 1 h 동안 0℃ 에서 교반하였다. 벤질 브로마이드 (54.54 mL, 459.2 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 RT 로 가온하고, 5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 층을 분리하고, 수성층을 Et₂O (1200 mL) 로 추출하였다. 수성상을 4 N HCl 로 산성화시키고, CH₂Cl₂ (1200 mL) 로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (126 g, 69% 수율) 을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0837] MS (ES⁺) C₁₇H₁₇NO₄ 요구치: 299, 실측치: 300 [M+H]⁺.

[0838] 단계 3

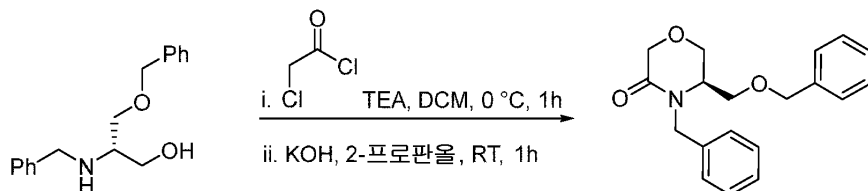


[0839]

[0840] **(*S*)-2-(벤질아미노)-3-(벤질옥시)프로판-1-올:** THF (500 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (50 g, 167 mmol) 의 용액에 N₂ 의 분위기 하에 0℃ 에서 BH₃-THF (THF 중 1 M, 1.8 L, 1672 mmol) 를 첨가하고, 생성 혼합물을 RT 로 가온하고, 16 h 동안 교반하였다. MeOH (1 L) 를 적가하고 혼합물을 감압 하 농축하였다. MeOH (1.5 L) 및 1 N aq. NaOH (2.225 L) 를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 3 h 동안 환류 하 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 H₂O (2 L) 와 EtOAc (2 L) 사이에 분할시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하여, 표제 화합물 (40 g, 88% 수율) 을 무색 오일로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0841] MS (ES⁺) C₁₇H₂₁NO₂ 요구치: 271, 실측치: 272 [M+H]⁺.

[0842] 단계 4

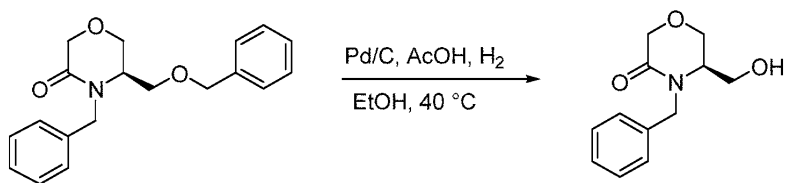


[0843]

[0844] **(*R*)-4-벤질-5-((벤질옥시)메틸)모르폴린-3-온:** 0℃ 에서 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (10 g, 37 mmol) 의 용액에 트리에틸아민 (5.91 mL, 42.4 mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 (3.35 mL, 42.4 mmol) 를 첨가하고, 생성 혼합물을 1 h 동안 0℃ 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl (100 mL) 과 CH₂Cl₂ (100 mL) 사이에 분할시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수 (150 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 2-프로판올 (150 mL) 에 용해하고, KOH (4.14 g, 73.8 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 15 시간 동안 RT 에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하 농축하고, 잔류물을 물 (100 mL) 과 EtOAc (100 mL) 사이에 분할시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 염수 (100 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (7.46 g, 65% 수율) 을 황색을 띠는 오일로서 수득하였다.

[0845] MS (ES⁺) C₁₉H₂₁NO₃ 요구치: 311, 실측치: 312 [M+H]⁺.

[0846] 단계 5

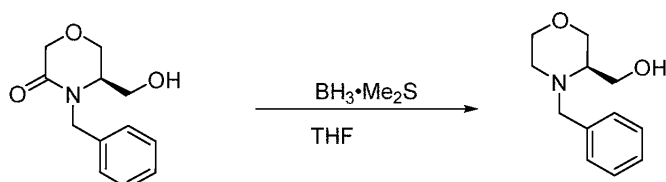


[0847]

[0848] (*R*)-4-벤질-5-(하이드록시메틸)모르폴린-3-온: EtOH (150 mL) 및 아세트산 (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (25 g, 80 mmol) 및 활성탄 상의 10% 팔라듐 (13 g, 8 mmol) 의 현탁액을 1 atm 에서 H₂ 의 분위기 하에 40 °C 에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, N₂ 로 퍼징하고, CELITE® 를 통해 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (2 x 100 mL) 으로부터 농축하여, 표제 화합물 (32 g, 추정 정량) 을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0849] MS (ES⁺) C₁₂H₁₅NO₃ 요구치: 221, 실측치: 222 [M+H]⁺.

[0850] 단계 6

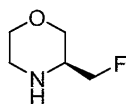


[0851]

[0852] (*R*)-(4-벤질모르폴린-3-일)메탄올: N₂ 의 분위기 하 THF (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (24 g, 108.55 mmol) 의 용액에 보란-메틸 술피드 착물 (THF 중 1.0 M, 40 mL) 을 첨가하고, 생성물을 80°C 에서 16 h 동안 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, MeOH (60 mL) 를 적가하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 MeOH (40 mL) 와 1 N 수성 NaOH (40 mL) 사이에 분할시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 10% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (21.8 g, 97% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0853]

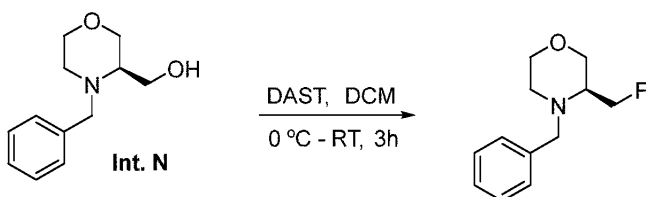
[0854] 중간체 0



[0855]

[0856] (*S*)-3-(플루오로메틸)모르폴린

[0857] 단계 1



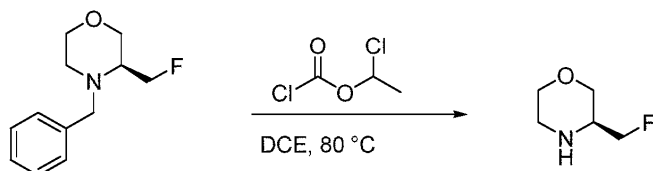
[0858]

[0859] (S)-4-벤질-3-(플루오로메틸)모르폴린: 0℃ 에서 CH₂Cl₂ (50 mL) 중 Int. N (6.81 g, 3.28 mmol) 의 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드 (6.26 mL, 4.9 mmol) 를 적가하고, 생성 혼합물을 RT 에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 적가하고, 수성 포화 NaHCO₃ 을 첨가하여 pH = 8 로 조정하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고 감압 하 농축하였다.

잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 90% EtOAc) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (5.18 g, 70% 수율) 을 황색 액체로서 수득하였다.

[0860] MS (ES⁺) C₁₂H₁₆FNO 요구치: 209, 실측치: 210 [M+H]⁺.

[0861] 단계 2

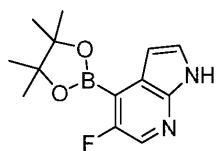


[0862]

[0863] (S)-3-(플루오로메틸)모르폴린: DCE (50 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (5.18 g, 24.7 mmol) 의 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (26.7 mL, 247 mmol) 를 첨가하고, 생성 혼합물을 80℃ 에서 가열하고 16 h 동안 교반하였다. 생성 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 버블이 관찰되지 않을 때까지 MeOH 를 첨가하고, DCE 를 감압 하 제거하고, 잔류물을 1 h 동안 환류 하 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 감압 하 농축하고 n-헵탄을 첨가하고, 혼합물을 감압 하 농축 (2 x 50 mL) 하였다. 잔류물을 EtOAc 로 마쇄하여, 표제 화합물 (25 g, 60% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0864] MS (ES⁺) C₅H₁₀FNO 요구치: 119, 실측치: 120 [M+H]⁺.

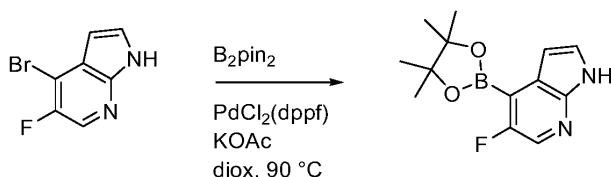
[0865] 중간체 P



[0866]

[0867] 5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

[0868] 단계 1

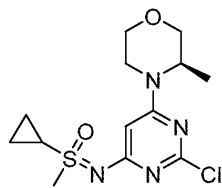


[0869]

[0870] 5-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘: 밀봉된 튜브를 4-브로모-5-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (100 mg, 0.465 mmol), KOAc (137 mg, 1.40 mmol), Pin₂B₂ (142 mg, 0.558 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19 mg, 0.023 mmol), 이후 디옥산 (3.1 mL) 으로 충전하였다. 혼합물을 N₂ 의 스트림으로 1 분 동안 버블링하여 탈기하였다. 튜브를 밀봉하고, 반응 혼합물을 90℃ 에서 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, EtOAc (5 mL) 로 세척하고, 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0 - 10 % MeOH) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (112 mg, 46% 수율) 을 옅은 황색 고체로서 수득하였다.

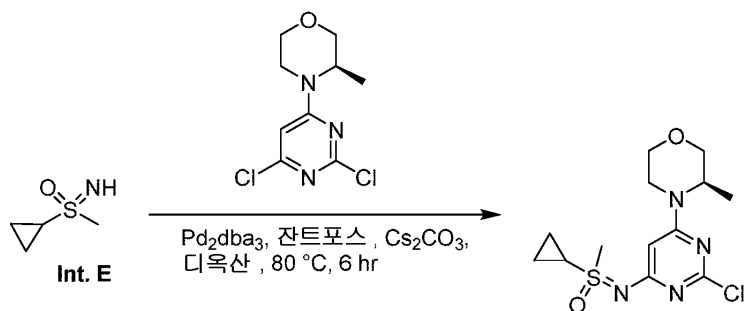
[0871] MS (ES⁺) C₁₃H₁₆BFN₂O₂ 요구치: 262, 실측치: 181 [M-81]⁺.

[0872] 중간체 Q



[0873]

[0874] ((2-클로로-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)-λ⁶-술폰

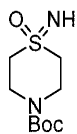


[0875]

[0876] ((2-클로로-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)-λ⁶-술폰: 디옥산 (750 mL) 중 Int. E (47 g, 0.19 mol), (*R*)-4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 (Int. B, 단계 1 에 대해 기재한 바와 같이 합성) (22 g, 0.19 mol) 의 혼합물에 Pd₂(dba)₃ (8.6 g, 9.4 mmol), 잔트포스 (5.5 g, 9.4 mmol) 및 Cs₂CO₃ (184 g, 0.57 mol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 로 1 분 동안 탈기하고, 80°C 로 가열하고, N₂ 의 분위기 하에 6 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고 감압 하 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 100% EtOAc) 를 통해 정제하여, 표제 화합물 (26 g, 41% 수율) 을 희백색 고체로서 수득하였다.

[0877]

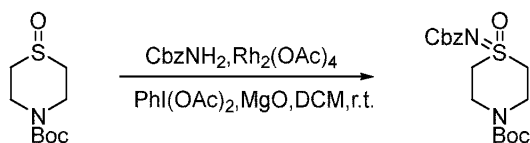
[0878] 중간체 R



[0879]

[0880] *Tert*-부틸 1-이미노-1λ⁶-티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드

[0881] 단계 1



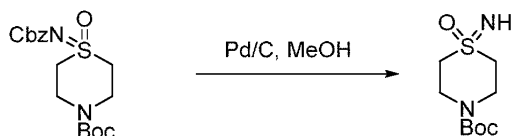
[0882]

[0883] *tert*-부틸 1-(((벤질옥시)카보닐)이미노)-1λ⁶-티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드: CH₂Cl₂ (20 mL) 중 *tert*-부틸 티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드 (2.0 g, 9.1 mmol), 벤질 카바메이트 (2.10 g, 13.7

mmol), MgO (1.5 g, 36 mmol) 및 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.1 g, 0.23 mmol) 의 현탁액에 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (4.40 g, 13.7 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 18 h 동안 RT 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0 - 40% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (2.4 g, 36 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0884] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 요구치: 368, 실측치: 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0885] 단계 2

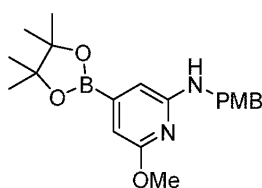


[0886]

[0887] ***tert*-부틸 1-이미노-1λ⁶-티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드**: MeOH (20 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.0 g, 2.7 mmol) 및 10% Pd / C (250 mg, 0.235 mmol) 의 현탁액을 16 h 동안 H_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (500 mg, 79% 수율) 을 무색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 후속 단계를 위해 사용하였다.

[0888] MS (ES^+) $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 요구치: 234, 실측치: 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

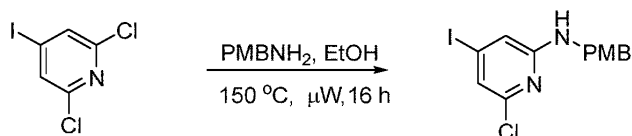
[0889] 중간체 S



[0890]

[0891] **6-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-아민**

[0892] 단계 1

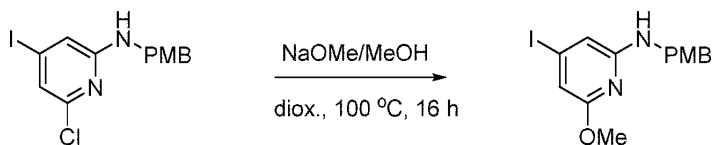


[0893]

[0894] **6-클로로-4-요오도-N-(4-메톡시벤질)피리딘-2-아민**: 마이크로웨이브 바이알을 2,6-디클로로-4-요오도피리딘 (10 g, 36 mmol), 4-메톡시벤질아민 (23.4 mL, 179 mmol) 및 에탄올 (20 mL) 로 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 4 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C 로 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 물 (20 mL) 에 붓고, 수성 층을 EtOAc (3 x 20 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 분획을 Na_2SO_4 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 20 % EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (9.24 g, 69 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0895] MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClIN}_2\text{O}$ 요구치: 374, 실측치: 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0896] 단계 2



[0897]

[0898]

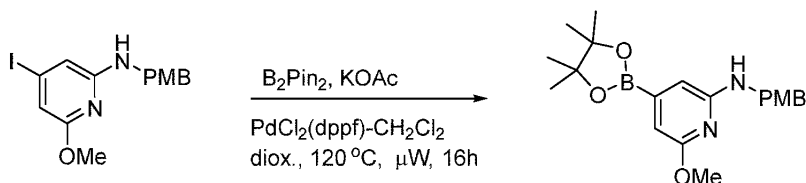
4-요오도-6-메톡시-N-(4-메톡시벤질)피리딘-2-아민: 디옥산 (5.3 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.0 g, 2.67 mmol) 의 현탁액에 0 °C 에서 소듐 메톡사이드 (1.8 mL, 8.0 mmol, MeOH 중 25%) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 16 h 동안 100 °C 에서 교반하였다. 1 N HCl (5 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 30 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (10 mL) 로 세척하고, MgSO₄ 를 통해 건조시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 20 % EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (844 mg, 85 % 수율) 을 무색 액체로서 수득하였다.

[0899]

MS (ES⁺) C₁₄H₁₅IN₂O₂ 요구치: 370, 실측치: 371 [M+H]⁺.

[0900]

단계 3



[0901]

[0902]

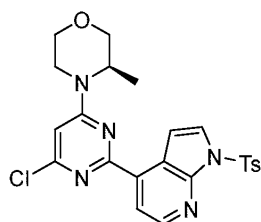
6-메톡시-N-(4-메톡시벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민: 디옥산 (12.2 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (900 mg, 2.43 mmol), Pin₂B₂ (741 mg, 2.92 mmol) 및 KOAc (716 mg, 7.29 mmol) 의 현탁액을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (99 mg, 0.12 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 10 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C 에서 가열 하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 60 % EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (860 mg, 72 % 수율) 을 얻은 황색 액체로서 수득하였다.

[0903]

MS (ES⁺) C₂₀H₂₇BN₂O₄ 요구치: 370, 실측치: 289 [M-81]⁺.

[0904]

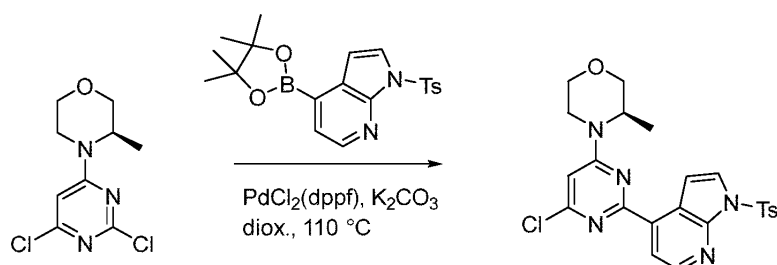
중간체 T



[0905]

[0906]

(R)-4-(6-클로로-2-(1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린



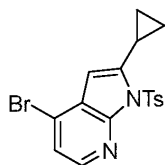
[0907]

[0908] (*R*)-4-(6-클로로-2-(1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린: 디옥산 (7.1 mL) 및 물 (2.4 μ L) 중 (*R*)-4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 (중간체 B, 단계 1 에 기재된 바와 같이 합성됨) (467 mg, 1.88 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (900 mg, 2.26 mmol) 의 용액에 Na₂CO₃ (439 mg, 4.14 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (77 mg, 0.094 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시키고, 4 h 동안 110 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, EtOAc (5 mL) 및 H₂O (2mL) 사이에 분할하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (2 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 60 % EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (300 mg, 33 % 수율) 을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 2H), 3.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.60 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₂₃H₂₂ClN₅O₃S: 483, 실측치: 484 [M+H]⁺.

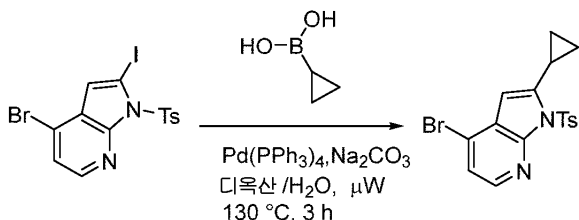
[0909]

[0910] 중간체 U



[0911]

[0912] 4-브로모-2-시클로프로필-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘

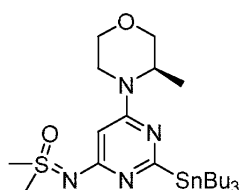


[0913]

[0914] 4-브로모-2-시클로프로필-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘: 4-브로모-2-요오도-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (0.3 g, 0.63 mmol), 시클로프로필보론산 (0.054 g, 0.63 mmol), Pd(PPh₃)₄ (73 mg, 0.063 mmol), Na₂CO₃ (134 mg, 1.26mmol), 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (2 mL) 의 혼합물을 Ar₂ 로 퍼징하고, 밀봉하고, 3 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 10% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 12% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

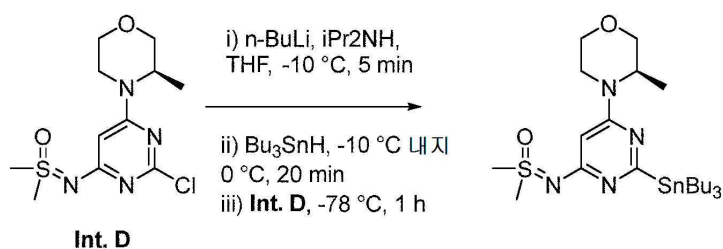
[0915] MS (ES⁺) C₁₇H₁₅BrN₂O₂S 요구치: 390 실측치: 391 [M+H]⁺.

[0916] 중간체 V



[0917]

[0918] (R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(트리부틸스타닐)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-솔파논

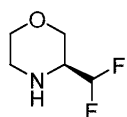


[0919]

[0920] (R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(트리부틸스타닐)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-솔파논, 중간체 5: 불꽃 건조된 둥근 바닥 플라스크에, Ar 의 분위기 하에서, 무수 THF (2 mL) 및 디-이소프로필아민 (310 μL, 2.2 mmol) 을 첨가하였다. 용액을 -10 °C 로 냉각시키고, *n*-BuLi (헥산 중 2.5 M, 0.84 mL, 2.1 mmol) 을 적가하고, 수득한 혼합물을 5 분에 걸쳐 0 °C 로 가온시켰다. THF (2.0 mL) 중 Bu₃SnH (538 μL, 2.0 mmol) 의 용액을 적가하고, 수득한 혼합물을 20 분 동안 0 °C 에서 교반한 다음, -78 °C 로 냉각시켰다. THF (2.0 mL) 중 중간체 D (610 mg, 2.0 mmol) 의 용액을 -78 °C 에서 혼합물에 첨가하고, 수득한 혼합물을 1 h 동안 -78 °C 에서 교반하였다. 물 (10 mL) 을 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20 내지 100% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 31 % 수율) 을 무색 오일로서 수득하였다.

[0921] MS (ES⁺) C₂₃H₄₄N₄O₂SSn 요구치: 560, 실측치: 561 [M+H]⁺.

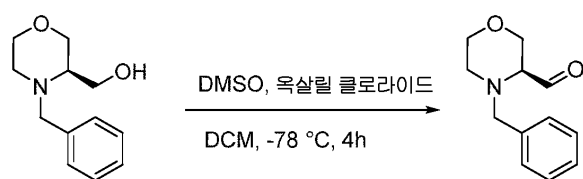
[0922] 중간체 W



[0923]

[0924] (S)-3-(디플루오로메틸)모르폴린 히드로클로라이드

[0925] 단계 1



[0926]

[0927] (S)-4-벤질모르폴린-3-카르보알데히드: CH₂Cl₂ (100 mL) 중 DMSO (20.6 mL, 290 mmol) 의 용액에 -78 °C 에서 CH₂Cl₂ (50 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (12.2 mL, 145 mmol) 의 용액을 적가하고, 수득한 혼합물을 15 분 동안 -78 °C 에서 교반하였다. CH₂Cl₂ (50 mL) 중 Int. N (10 g, 48 mmol) 의 용액을 30 분에 걸쳐 첨가하고, 수득한 혼합물을 RT 로 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO₃ (200 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (9.9 g, 99% 수율) 을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 즉시 사용하였다.

[0928] MS (ES⁺) C₁₂H₁₅NO₂ 요구치: 205 실측치: 206 [M+H]⁺.

[0929] 단계 2

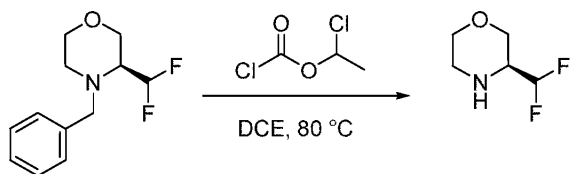


[0930]

[0931] (S)-4-벤질-3-(디플루오로메틸)모르폴린: 0 - 5 °C 의 온도를 유지하면서, CH₂Cl₂ (100 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (9.9 g, 48.267 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 DAST (19.14 mL, 44.8 mmol) 를 적가하고, 수득한 반응 혼합물을 RT 로 가온시키고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL) 를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (20 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 g, 45.45% 수율) 을 황색빛 오일로서 수득하였다.

[0932] MS (ES⁺) C₁₂H₁₅F₂NO 요구치: 227 실측치: 228 [M+H]⁺.

[0933] 단계 3



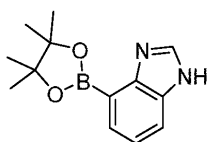
[0934]

[0935] (S)-3-(디플루오로메틸)모르폴린 히드로클로라이드: DCE (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (2.0 g, 8.806 mmol) 의 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (9.44 mL, 88.1 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 80 °C 에서 가열하고, 16 h 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 버블이 관찰되지 않을 때까지 MeOH 를 첨가하고, 감압 하에서 DCE 를 제거하고, 잔류물을 1 h 동안 환류에서 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 압력 하에서 농축시키고, 2-프로판올을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다 (2 x 10 mL). 잔류물을 EtOAc 로 분쇄하여 표제 화합물 (1.9 g, 정량적 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.42 (td, *J* = 53.7, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 2H), 3.82 – 3.60 (m, 2H), 3.25 (dt, *J* = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 3.20 – 3.06 (m, 1H); MS (ES⁺) C₅H₉F₂NO 요구치: 137 실측치: 138 [M+H]⁺.

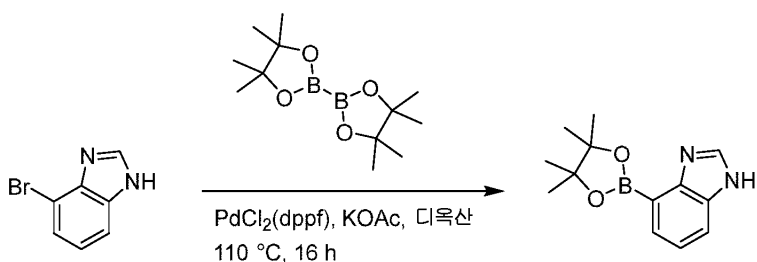
[0936]

[0937] 중간체 X



[0938]

[0939] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸

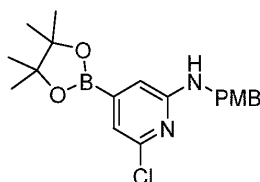


[0940]

[0941] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸: 디옥산 (20 mL) 중 4-브로모-1*H*-벤조[d]이미다졸 (0.5 g, 2.5 mmol), Pin₂B₂ (0.77 g, 3.1 mmol), PdCl₂(dppf) (93 mg, 0.13 mmol) 및 KOAc (0.5 g, 5.1 mmol) 의 혼합물을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시키고, 수득한 혼합물을 90 °C 에서 가열하고, 16 h 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (0.6 g, 추정 정량) 을 흑색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 바로 사용하였다.

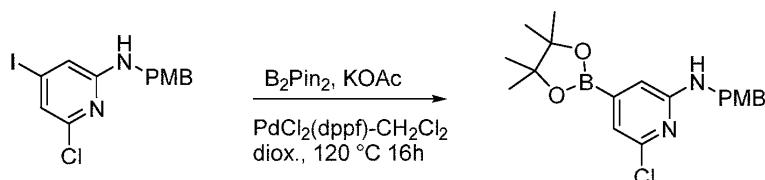
[0942] MS (ES⁺) C₁₃H₁₇BN₂O₂ 요구치: 244 실측치: 163 [M-81]⁺.

[0943] 중간체 Y



[0944]

[0945] 6-클로로-N-(4-메톡시벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-피리딘-2-아민

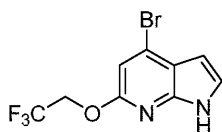


[0946]

[0947] 6-클로로-N-(4-메톡시벤질)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민: 밀봉된 튜브를 6-클로로-4-요오도-N-(4-메톡시벤질)피리딘-2-아민 (중간체 S, 단계 1 에 기재된 바와 같이 합성됨) (500 mg, 1.24 mmol), KOAc (365 mg, 3.72 mmol), Pin₂B₂ (378 mg, 1.49 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.051 g, 0.062 mmol) 및 디옥산 (8.28 mL) 으로 채우고, 수득한 혼합물을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. 반응 튜브를 밀봉 하고, 반응 혼합물을 18 h 동안 90 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통 해 여과시키고, EtOAc 로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 50 % EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (525 mg, 56% 수율) 을 오렌지색 액체로서 수득하였다.

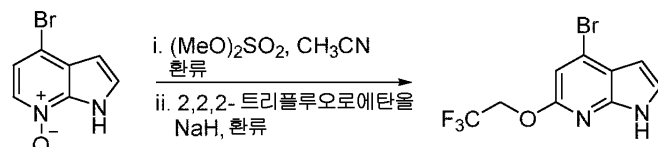
[0948] MS (ES⁺) C₁₉H₂₄BClN₂O₃ 요구치: 374, 실측치: 293 [M-81]⁺.

[0949] 중간체 Z



[0950]

[0951] 4-브로모-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘



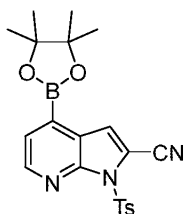
[0952]

[0953] 4-브로모-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘: CH₃CN (50 mL) 중 4-브로모-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘 7-옥사이드 (1.73 g, 8.13 mmol) 및 디메틸 술페이트 (1.23 g, 9.75 mmol) 의 용액을 24 h 동안 70 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시켰다. CH₃CN (50 mL) 중 NaH (6.24 g, 156 mmol, 미네랄 오일 중 60%) 의 혼합물의 현탁액에 0 °C 에서 2,2,2-트리플루오로에탄올 (5.2 g, 52 mmol) 을 첨가하고, 수득 한 혼합물을 30 분 동안 0 °C 에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 상기 제조된 혼합물에 첨가하고, 수득

한 혼합물을 16 h 동안 70 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0 - 67% EtOAc; 이후 석유 에테르 중 0 - 40% 아세톤) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (450 mg, 19 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0954] MS (ES^+) $C_9H_6BrF_3N_2O$ 요구치: 294, 296, 실측치: 295, 297[M+H] $^+$.

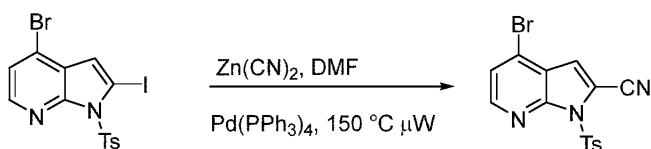
[0955] 중간체 AA



[0956]

[0957] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-2-카보니트릴

[0958] 단계 1

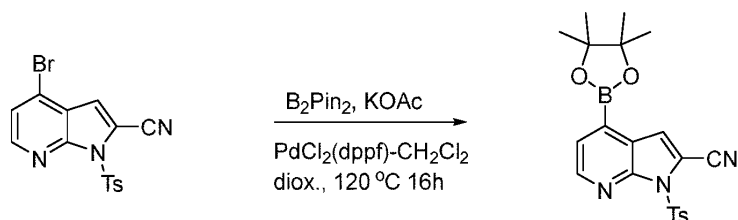


[0959]

[0960] 4-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카보니트릴: 마이크로웨이브 바이알을 4-브로모-2-요오도-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (200 mg, 0.42 mmol), $Zn(CN)_2$ (24 mg, 0.21 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.021mmol) 및 DMF (5 mL) 로 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동 상: A = 10 mM NH_4HCO_3 / H_2O , B = MeCN; 구배: B = 50 - 80%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm , 21.2 x 250mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 12 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0961] MS (ES^+) $C_{15}H_{10}BrN_3O_2S$ 요구치: 375, 실측치: 376 [M+H] $^+$.

[0962] 단계 2



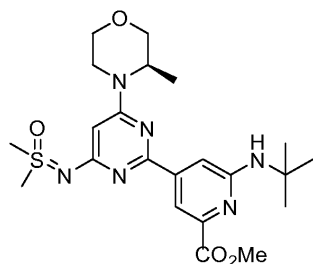
[0963]

[0964] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카보니트릴: 밀봉된 튜브를 4-브로모-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카보니트릴 (25 mg, 0.066 mmol), KOAc (19.6 mg, 0.199 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (20.3 mg, 0.0800 mmol), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (2.7 mg, 3.3 μmol) 및 디옥산 (443 μL) 으로 채웠다. 반응 혼합물을 30 초 동안 N_2 로 탈기시키고, 밀봉하고, 18 h 동안 90 °C 에서 가열하였다.

반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, EtOAc 로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 80 % EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 20% 수율) 을 옅은 황색 액체로서 수득하였다.

[0965] MS (ES^+) $C_{21}H_{22}BN_3O_4S$ 요구치: 423, 실측치: 342 [M-81] $^+$.

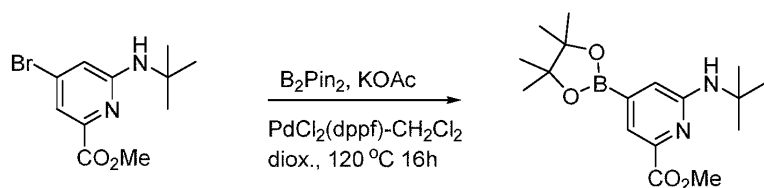
[0966] 중간체 BB



[0967]

[0968] 메틸 (R)-6-(*tert*-부틸아미노)-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리텐)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜리네이트

[0969] 단계 1

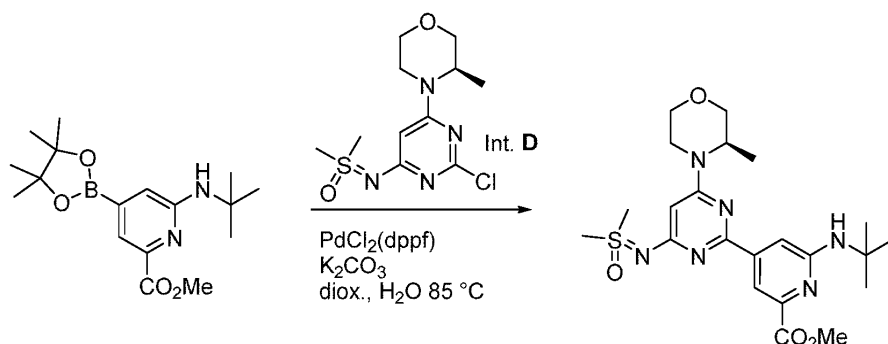


[0970]

[0971] 메틸 6-(*tert*-부틸아미노)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-피콜리네이트: 디옥산 (3.87 mL) 중 메틸 4-브로모-6-(*tert*-부틸아미노)피콜리네이트 (222 mg, 0.773 mmol), Pin₂B₂ (216 mg, 0.850 mmol) 및 KOAc (228 mg, 2.32 mmol) 의 현탁액을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (31.6 mg, 0.039 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100 °C 로 가열하고, 12 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0 - 20 % MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (226 mg, 87 % 수율) 을 갈색 액체로서 수득하였다.

[0972] MS (ES⁺) C₁₇H₂₇BN₂O₄ 요구치: 334, 실측치: 253 [M-81]⁺.

[0973] 단계 2



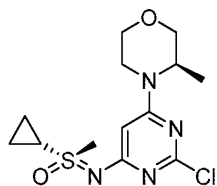
[0974]

[0975] 메틸 (R)-6-(*tert*-부틸아미노)-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리텐)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜리네이트: THF (1.2 mL) 및 물 (120 μL) 중 중간체 D (81 mg, 0.264 mmol), 이전 단계로부터의 생성물 (200 mg, 0.599 mmol) 및 K₂CO₃ (73 mg, 0.53 mmol) 의 현탁액을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11 mg, 0.013 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (3 x 1 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (1 mL) 로 세척하고, Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 60 % EtOAc)

를 통해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 정량적 수율) 을 얻은 황색 액체로서 수득하였다.

[0976] MS (ES^+) $C_{22}H_{32}N_6O_4S$ 요구치: 476, 실측치: 477 $[M+H]^+$.

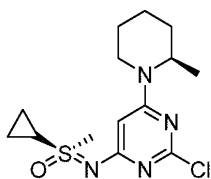
[0977] 중간체 CC



[0978]

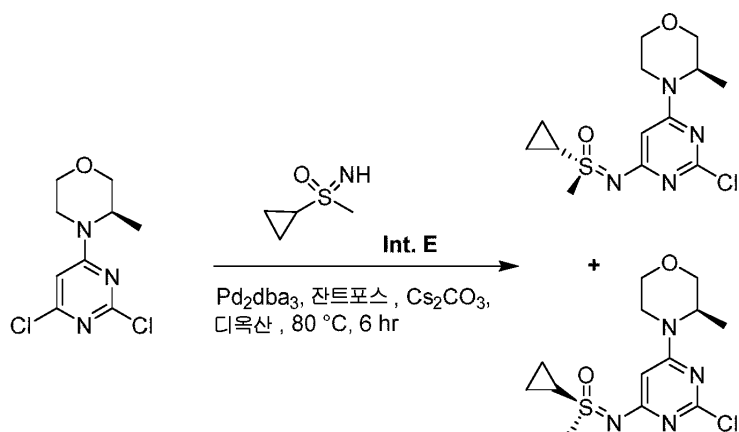
[0979] (R)-((2-클로로-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술폰은

[0980] 및



[0981]

[0982] (S)-((2-클로로-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술폰은



[0983]

[0984] (R)-((2-클로로-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-(시클로프로필)-(메틸)- λ^6 -술폰은 및 (S)-((2-클로로-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술폰은: 디옥산 (750 mL) 중 중간체 E (47 g, 0.19 mol) 및 (R)-4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 (중간체 B, 단계 1 에 대해 기재된 바와 같이 합성됨) (22 g, 0.19 mol) 의 용액에 $Pd_2(dba)_3$ (8.6 g, 9.4 mmol), 잔트포스 (5.5 g, 9.4 mmol) 및 Cs_2CO_3 (184 g, 0.57 mol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 N_2 (3 x) 로 퍼징하고, 80 °C 로 가열하고, 6 h 동안 N_2 의 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 100% EtOAc) 를 통해 정제하여 황 원자에서 알려지지 않은 절대 입체화학의 두 부분입체이성질체의 혼합물로서의 표제 화합물 (26 g, 41 % 수율) 을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0985] CH_2Cl_2 (300 mL) 중 부분입체이성질체의 혼합물 (35 g, 0.11 mol) 의 용액을 Chiral SFC (이동상: CO_2 / EtOH = 75 / 25; 유속: 70 g / min; 4 min; 칼럼 온도: 35 °C; 배압: 100 bar; 칼럼: Daicel CHIRALPAK® AD, 10 μ m, 20 mm x 250 mm) 에 의해 분리하여, 황 원자에서 알려지지 않은 절대 입체화학의 두 부분입체이성질체 이성질체 1a (15.0 g, 86%) 를 얻은 황색 고체로서 및 이성질체 1b (14.2 g, 81%) 를 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

[0986] 이성질체 1a ((R)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술팜 또는 (S)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술팜):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (s, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (app. d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12 (td, *J* = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.14 – 0.99 (m, 2H); MS (ES⁺) C₁₃H₁₉ClN₄O₂S 요구치 : 330, 실측치 : 331 [M+H]⁺; R_t = 3.19 min.

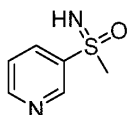
[0987]

[0988] 이성질체 1b ((R)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술팜 또는 (S)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술팜):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (s, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (td, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (td, *J* = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 12.8, 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 1H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 – 1.01 (m, 2H); MS (ES⁺) C₁₃H₁₉ClN₄O₂S 요구치 : 330, 실측치 : 331 [M+H]⁺; R_t = 5.62 min.

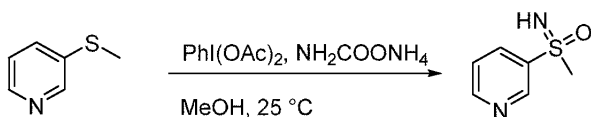
[0989]

[0990] 중간체 DD



[0991]

[0992] 이미노(메틸)(피리딘-3-일)-λ⁶-술팜

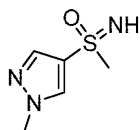


[0993]

[0994] 이미노(메틸)(피리딘-3-일)-λ⁶-술팜: MeOH (10 mL) 중 3-(메틸티오)피리딘 (1.09 g, 8.72 mmol) 의 용액에 NH₂COONH₄ (1.7 g, 21.8 mmol) 및 PhI(OAc)₂ (7.02 g, 21.8 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 3 h 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = H₂O 중 10 mM NH₄HCO₃, B = MeCN; 구배: B = 95%; 13 min; 30mL / min; 칼럼: Xtimate Prep C18 OBD 21.2 x 250 mm, 10 μ m) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (760 mg, 55%) 을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0995] (ES⁺) C₆H₈N₂OS 요구치 : 156, 실측치 : 157 [M+H]⁺.

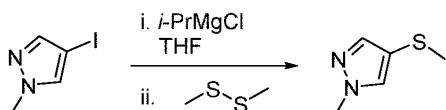
[0996] 중간체 EE



[0997]

[0998] 이미노(메틸)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-λ⁶-술팜

[0999] 단계 1



[1000]

[1001]

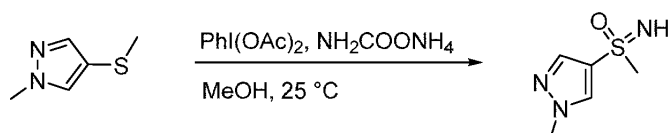
1-메틸-4-(메틸티오)-1H-피라졸: THF (2 mL) 중 4-요오도-1-메틸-1H-피라졸 (0.5 mL, 5.2 mmol)의 용액에 -78°C 에서 N_2 의 분위기 하에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 (5.2 mL, 10.4 mmol)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 디메틸 디설파이드 (1 mL, 11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (25 mL)에 붓고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O (100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3 , B = MeCN; 구배: B = 95%; 13 min; 30mL / min; 칼럼: Xtimate Prep C18 OBD 21.2 x 250 mm, 10 μm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (740 mg, 29%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1002]

(ES⁺) $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ 요구치: 128, 실측치: 129 [M+H]⁺.

[1003]

단계 2



[1004]

[1005]

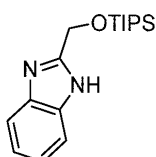
이미노(메틸)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-λ⁶-술폰: MeOH (10 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (1.09 g, 8.72 mmol)의 용액에 $\text{NH}_2\text{COONH}_4$ (1.7 g, 21.8 mmol) 및 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (7.02 g, 21.8 mmol)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = H_2O 중 10 mM NH_4HCO_3 , B = MeCN; 구배: B = 95%; 13 min; 30mL / min; 칼럼: Xtimate Prep C18 OBD 21.2 x 250 mm, 10 μm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (730 mg, 53%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1006]

(ES⁺) $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ 요구치: 159, 실측치: 160 [M+H]⁺.

[1007]

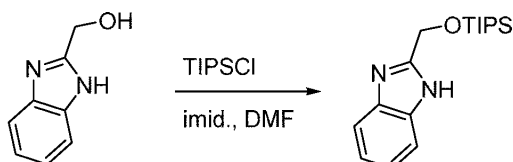
중간체 FF



[1008]

[1009]

2-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸



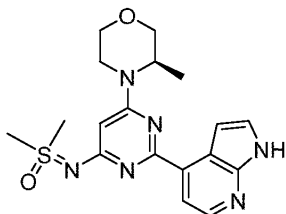
[1010]

[1011]

2-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸: DMF (10 mL) 중 (1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄올 (1.66 g, 11.2 mmol), 이미다졸 (0.92 g, 13 mmol) 및 DMAP (0.068 g, 0.56 mmol)의 용액에 순수 TIPSCl (2.87 mL, 13.4 mmol)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 48 h 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 물 (2 x 100 mL)로 세척한 다음 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO_4 를 통해 교반하고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (3.40 g, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

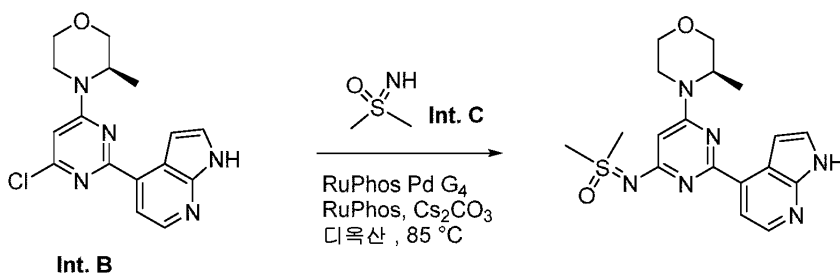
[1012] MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OSi}$ 요구치: 304 실측치: 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1013] 실시예 1



[1014]

[1015] (*R*)-디메틸 ((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰



[1016]

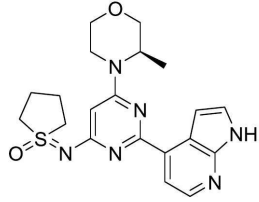
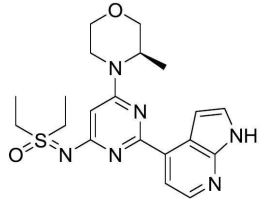
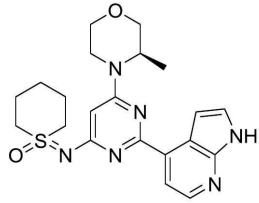
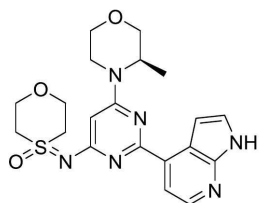
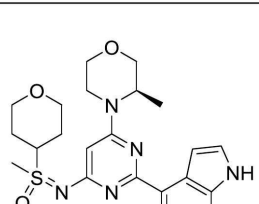
[1017] (*R*)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰 반응 바이알을 **중간체 B** (100 mg, 0.30 mmol), **중간체 C** (34 mg, 0.36 mmol), RuPhos Pd G4 (26 mg, 0.030 mmol), RuPhos (14 mg, 0.030 mmol), Cs_2CO_3 (293 mg, 0.90 mmol) 및 1,4-디옥산 (2 mL) 로 채웠다. 바이알을 N_2 로 퍼징하고, 밀봉하였다. 반응 혼합물을 16 h 동안 85 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 M NH_4HCO_3 / H_2O , B = MeCN; 구배: B = 20 - 50%; 10 min; 칼럼: Venusil ASB C18, 10 μm , 150Å, 21.2 mm × 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (33.0 mg, 28% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[1018]

[1019] 표 2 에 보고된 화합물을 상기 개시된 실시예에 기재된 방법을 사용하여 합성하였다. 적절한 술폰시민을 중간체 C 에 기재된 바와 같이 제조하였다.

표 1

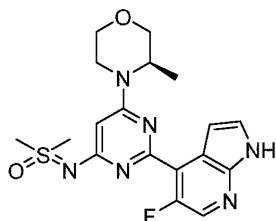
표 1. 실시예 화합물 2-9

Ex	구조	IUPAC 명칭	MWt	[M+H]	Ex. 방법
2		1-((6-((3R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-이미노)-1λ ⁶ -티올란-1-온	412	413	1
3		디에틸 ((6-((3R)-3-메틸모르폴린-4-일)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-이미노)-λ ⁶ -술파논	414	415	1
4		1-((6-((3R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-이미노)-1λ ⁶ -티안-1-온	426	427	1
5		4-((6-((3R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-이미노)-4λ ⁶ -1,4-옥사티안-4-온	428	429	1
6		메틸 테트라하이드로피란-4-일 ((6-((3R)-3-메틸-모르폴린-4-일)-2-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-이미노)-λ ⁶ -술파논	456	457	1

[1020]

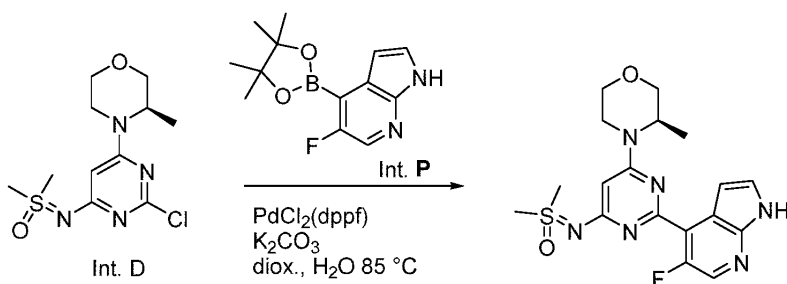
7		메틸 에틸 ({6-[(3 <i>R</i>)-3-메틸모르폴린-4-일]-2-{1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일}피리미딘-4-일}이미노)-λ ⁶ -술파논	400	401	1
8		메틸 2-프로필 ({6-[(3 <i>R</i>)-3-메틸모르폴린-4-일]-2-{1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일}-피리미딘-4-일}이미노)-λ ⁶ -술파논	414	415	1
9		메틸 (시클로프로필)-메틸 ({6-[(3 <i>R</i>)-3-메틸모르폴린-4-일]-2-{1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일}피리미딘-4-일}이미노)-λ ⁶ -술파논	426	427	1

실시예 10



(*R*)-((2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술파논

단계 1



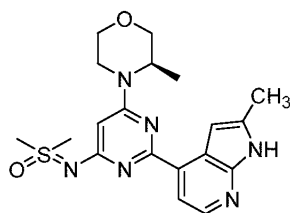
(*R*)-((2-(5-플루오로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술파논: 디옥산 (671 μL) 및 물 (67 μL) 중 **중간체 D** (45 mg, 0.148 mmol), **중간체 P** (101 mg, 0.192 mmol) 및 K₂CO₃ (51 mg, 0.37 mmol) 의 용액을 1 분 동안 N₂ 의 스트림으로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (6.0 mg, 7.9 μmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 의 스트림으로 탈기시키고, 반응 혼합물을 3 h 동안 85 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, CH₂Cl₂ (2 mL) 로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 매스-유발된 (mass-triggered) 분취용 HPLC (이동상: A =

0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 40%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 34 % 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

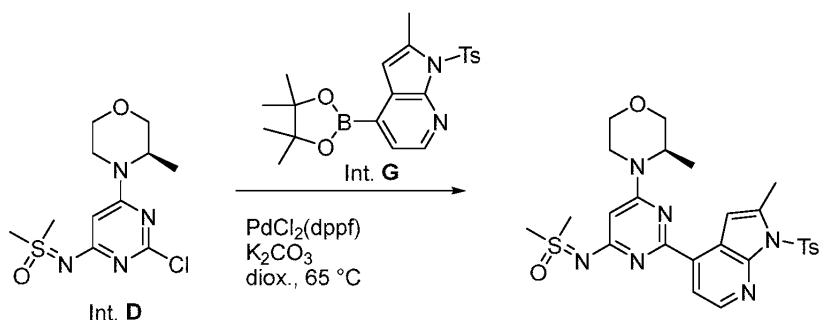
¹H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.31 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (td, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 3.51 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₈H₂₁FN₆O₂S 요구치: 404, 실측치: 405 [M+H]⁺.

MS (ES⁺) C₁₈H₂₁FN₆O₂S 요구치: 404, 실측치: 405 [M+H]⁺.

실시예 11



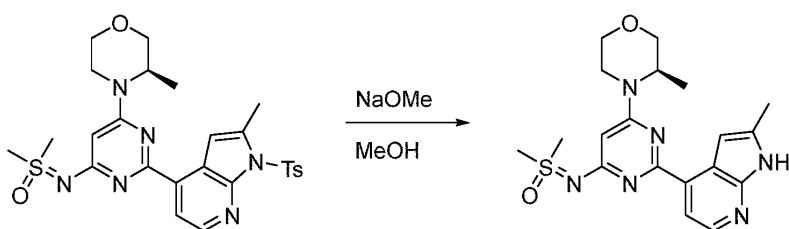
(*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰
단계 1



(*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰: 반응 바이알을 중간체 D (103 mg, 0.5 mmol), 중간체 G (280 mg, 0.68 mmol), Na₂CO₃ (216 mg, 2.04 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0.034 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 로 채웠다. 바이알을 N₂ 로 퍼징하고, 밀봉하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 80 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 prep-TLC (헥산 중 50% EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (50mg, 26% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ES⁺) C₂₆H₃₀N₆O₄S₂ 요구치: 554, 실측치: 555 [M+H]⁺.

단계 2

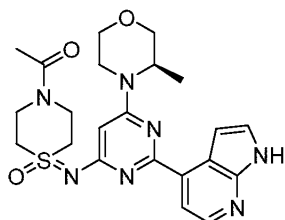


[1039] (*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-솔파논: 이전 단계로부터의 생성물 (50 mg, 0.09 mmol), NaOH (72 mg, 1.8 mmol), H₂O (1 mL) 및 MeOH (2 mL) 의 혼합물을 2 h 동안 70 °C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. MeOH (30 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 교반하고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 30 - 60%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 150Å, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 41% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.53(s, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.8 Hz 1H), 7.11 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.47 (d, *J* = 19.4 Hz, 7H), 3.14(s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치 : 400, 실측치 : 401 [M+H]⁺.

[1040]

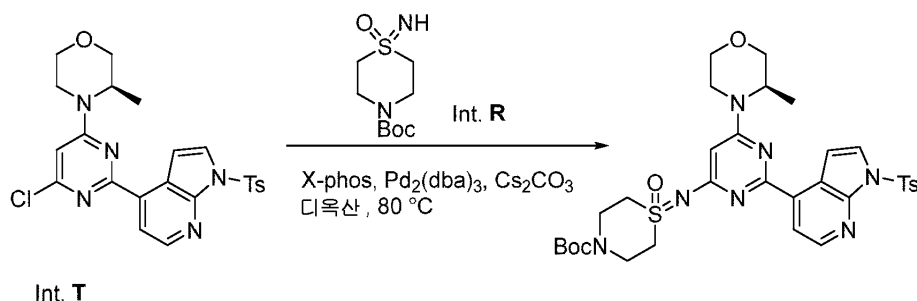
[1041] 실시예 12



[1042]

[1043] (*R*)-1-(1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1-옥시도-1λ⁶-티오모르폴리노)에탄-1-온

[1044] 단계 1

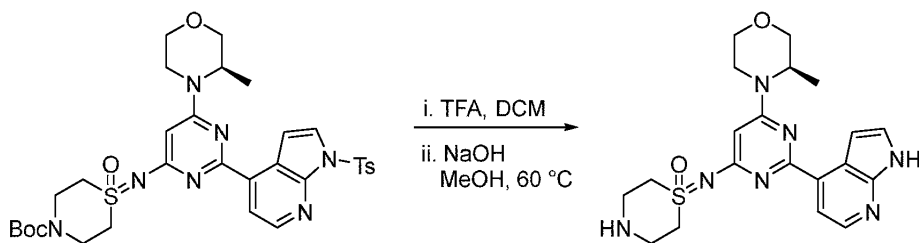


[1045]

[1046] *Tert*-부틸 (*R*)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1λ⁶-티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드 디옥산 (10 mL) 중 중간체 R (145 mg, 0.62 mmol), 중간체 T (300 mg, 0.62 mmol), Pd₂(dba)₃ (57 mg, 0.062 mmol), X-phos (30 mg, 0.062 mmol) 및 Cs₂CO₃ (407mg, 1.24 mmol) 의 혼합물을 5 분 동안 Ar 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100 °C 로 가열하고, 3 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (hexan 중 0 - 50% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (310 mg, 73 % 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

[1047] MS (ES⁺) C₃₂H₃₉N₇O₆S₂ 요구치: 681, 실측치: 682 [M+H]⁺.

[1048] 단계 2



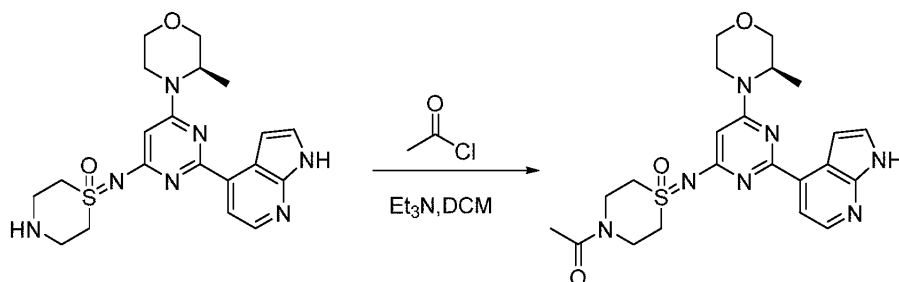
[1049]

[1050] (R)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1λ⁶-티오모르폴린 1-옥사이드 이전 단계로부터의 생성물 (300 mg, 0.44 mmol), TFA (1 mL) 및 CH₂Cl₂ (5 mL) 의 혼합물을 1 h 동안 RT 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. MeOH (5 mL) 및 NaOH (18 mg, 0.88 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 1 h 동안 60 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, H₂O (10 mL) 를 첨가하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물 (150 mg, 80 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.78 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H), 3.87 – 3.82 (m, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.19 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₂₀H₂₅N₇O₂S 요구치 : 427, 실측치: 428 [M+H]⁺.

[1051]

[1052] 단계 3



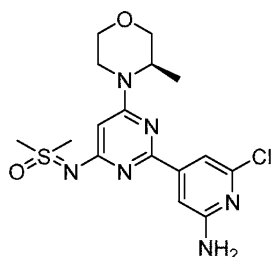
[1053]

[1054] (R)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1-옥사도-1λ⁶-티오모르폴리노)에탄-1-온: CH₂Cl₂ (5mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (100 mg, 0.23 mmol) 및 Et₃N (0.5 mL, 0.5 mmol) 의 용액에 0 °C 에서 아세틸 클로라이드 (18 mg, 0.23 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 RT 로 가온시키고, 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 25 - 55 %; 15 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 21.2 x 250mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (36 mg, 33% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.11 – 3.82 (m, 4H), 3.79 – 3.56 (m, 6H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₂₂H₂₇N₇O₃S 요구치 : 469, 실측치 : 470 [M+H]⁺.

[1055]

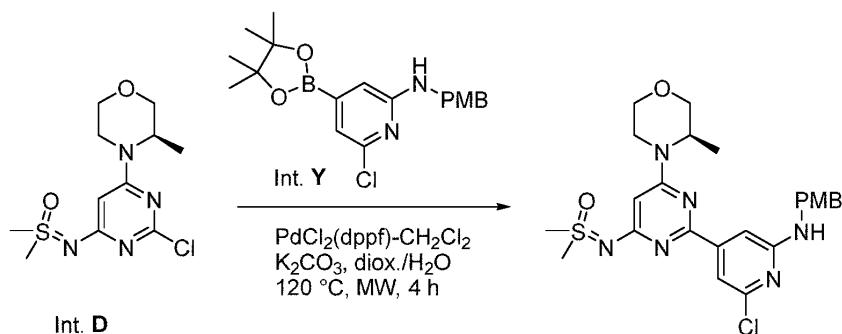
[1056] 실시예 13



[1057]

[1058] (R)-((2-(2-아미노-6-클로로피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰논

[1059] 단계 1

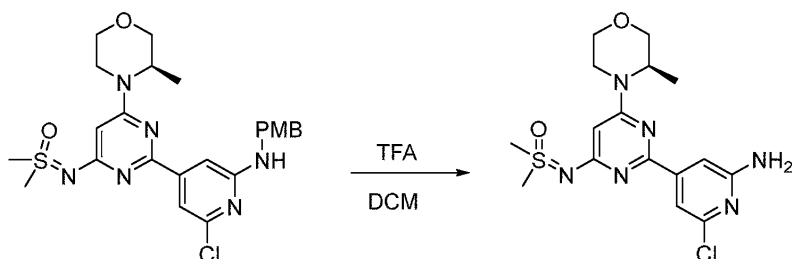


[1060]

[1061] (R)-((2-(2-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰논: 디옥산 (2.2 mL) 및 물 (224 μL) 중 중간체 D (150 mg, 0.492 mmol), 중간체 Y (516 mg, 0.689 mmol) 및 K₂CO₃ (170 mg, 1.23 mmol) 의 용액을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂A (20.1 mg, 0.025 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 3 h 동안 85 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, CH₂Cl₂ 로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 매스-유발된 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 40 - 80%; 16 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (166 mg, 23% 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

[1062] MS (ES⁺) C₂₄H₂₉ClN₆O₃S 요구치: 516, 실측치: 517 [M+H]⁺.

[1063] 단계 2

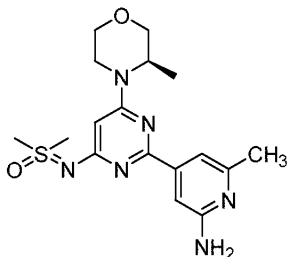


[1064]

[1065] (R)-((2-(2-아미노-6-클로로피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰논: CH₂Cl₂ (215 μL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (32 mg, 0.021 mmol) 의 용액에 TFA (33 μL, 0.43 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 2 h 동안 RT 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 매스-유발된 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 20 - 60%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (12.2 mg, 91% 수율) 을 회백색 고체로서 수득하였다.

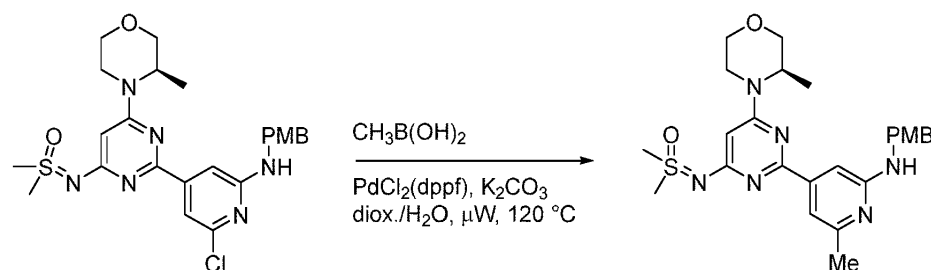
^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 3.42 (td, J = 13.1, 3.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 396 / 398, 실측치 397 / 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 14



(*R*)-((2-(2-아미노-6-메틸피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술폰

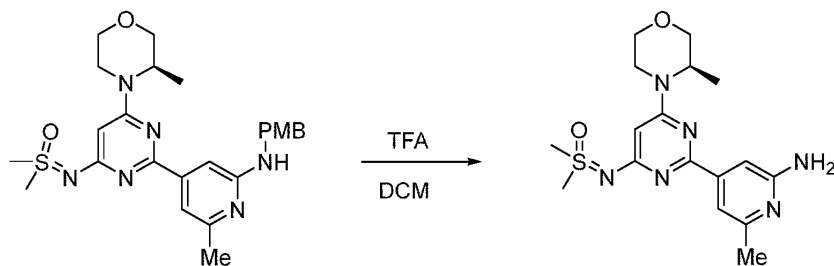
단계 1



(*R*)-((2-(2-((4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술폰: 디옥산 (153 μL) 및 물 (15 μL) 중 (*R*)-((2-(2-클로로-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술폰 (실시예 13, 단계 1 에 기재된 바와 같이 합성됨) (50 mg, 0.034 mmol), 메틸보론산 (2.410 mg, 0.040 mmol) 및 K_2CO_3 (11.6 mg, 0.084 mmol) 의 용액을 30 초 동안 N_2 로 탈기시키고, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.4 mg, 1.7 μmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 30 초 동안 N_2 로 탈기시키고, 수득한 혼합물을 6 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 120 $^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, CH_2Cl_2 로 세척하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 메스-유발된 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H_2O , B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 40%; 26 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm , 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (13.5 mg, 56% 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

MS (ES^+) $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치: 496, 실측치: 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 2



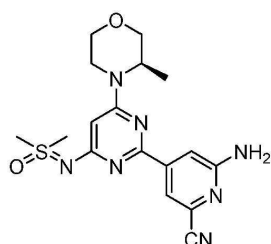
[1075]

[1076] (R)-((2-(2-아미노-6-메틸피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰논: CH₂Cl₂ (186 μL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (13.5 mg, 0.019 mmol) 의 용액에 TFA (29 μL, 0.37 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 2 h 동안 RT 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 매스-유발된 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 40%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (8.6 mg, 76% 수율) 을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올 -d₄) δ 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.09 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 6H), 3.32 - 3.24 (m, overlap MeOH, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₇H₂₄N₆O₂S
요구치 : 376, 실측치 377 [M+H]⁺.

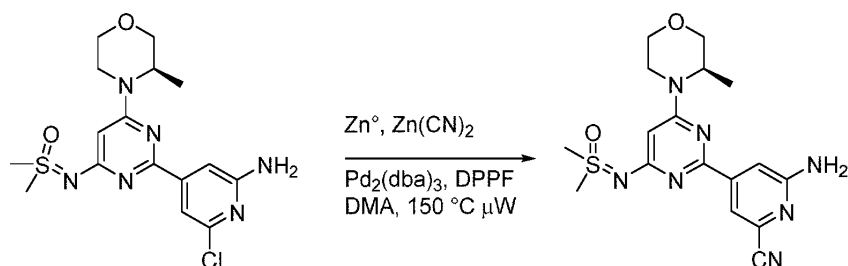
[1077]

[1078] 실시예 15



[1079]

[1080] (R)-6-아미노-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜리노니트릴

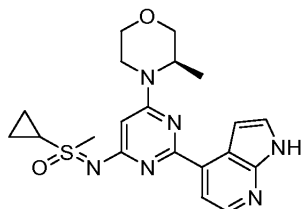


[1081]

[1082] (R)-6-아미노-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜리노니트릴: 마이크로웨이브 바이알을 실시예 13 (95 mg, 0.076 mmol), Pd₂(dba)₃ (7.0 mg, 7.6 μmol), DPPF (2.1 mg, 3.8 μmol), 아연 (0.75 mg, 0.011 mmol), 디시아노 아연 (8.9 mg, 0.076 mmol) 및 DMA (380 μL) 로 채웠다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 3 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 매스-유발된 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 50%; 26 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 바로 정제하여 표제 화합물 (23.3 mg, 50% 수율) 을 옅은 황색 고체로서 수득하였다.

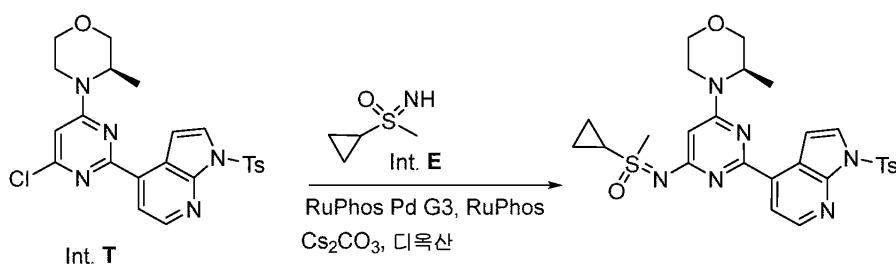
^1H NMR (600 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.28 – 4.10 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 3.41 (td, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 387, 실측치 : 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 16



시클로프로필(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰

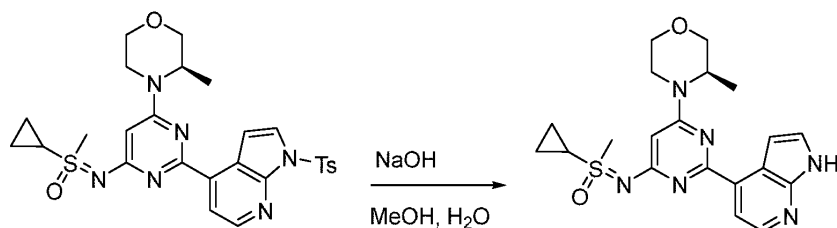
단계 1



시클로프로필(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰: 반응 바이알을 중간체 T (300 mg, 0.60 mmol), 중간체 E (80 mg, 0.67 mmol), Cs_2CO_3 (655 mg, 2.01 mmol), RuPhos Pd G3 (56 mg, 0.067 mmol), RuPhos (31 mg, 0.067 mmol) 및 디옥산 (4 mL) 으로 채웠다. 반응 혼합물을 N_2 로 퍼징하고, 밀봉하고, 3 h 동안 80 $^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0 - 50 % 아세톤) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 37% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ES^+) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ 요구치: 566, 실측치: 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 2

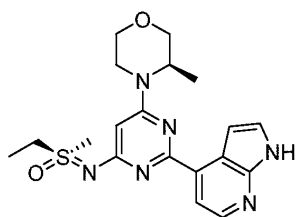


시클로프로필(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰: 반응 바이알을 이전 단계로부터의 생성물 (130 mg, 0.23 mmol), NaOH (184 mg, 4.6 mmol), H_2O (1 mL) 및 MeOH (2 mL) 로 채우고, 혼합물을 2 h 동안 70 $^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물에 MeOH (30 mL) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 여과

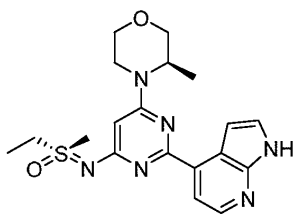
시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH_4HCO_3 / H_2O , B = MeCN; 구배: B = 30 - 60%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm , 150Å, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 21% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 13.9 Hz, 4H), 3.16 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.18 (dd, J = 34.3, 27.3 Hz, 7H); MS (ES^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 412, 실측치 : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

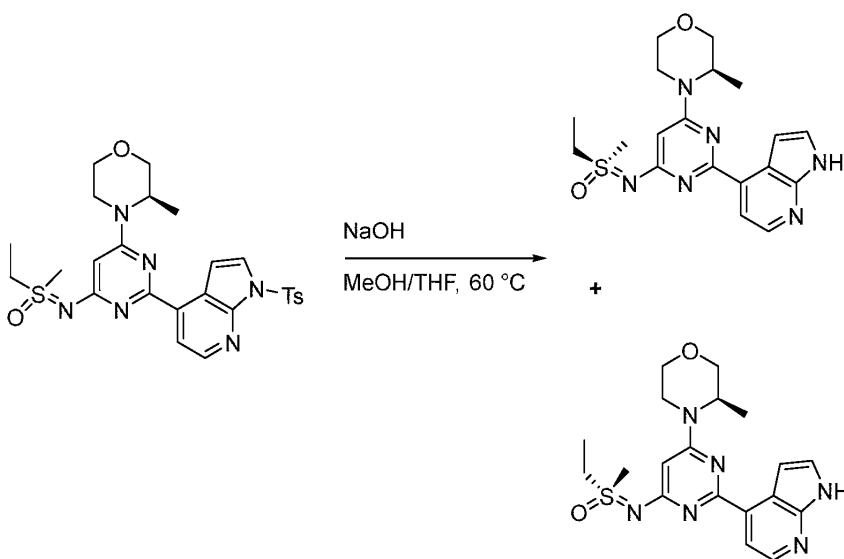
실시예 17a 및 17b



(*S*)-에틸(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰산 및



(*R*)-에틸(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰산 단계 1



(*S*)-에틸(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰산 및 (*R*)-에틸(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술폰산

파논: MeOH (6 mL) 및 THF (2 mL) 중 에틸(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술파논 (합성은 **실시예 16** 에 기재된 것과 유사함) (350 mg, 0.63 mmol) 의 용액에 NaOH (1.5 mL, 4 N 수성) 를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0 - 5% MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물의 혼합물을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 Chiral SFC (이동상: CO₂ / 에탄올 (1% MeOH 암모니아) = 45 / 55; 유속: 80 g / min; 6.5 min; 칼럼 온도: 35 °C; 배압: 100 bar; 칼럼: Daicel CHIRALPAK® AD, 10 μm, 20 mm x 250 mm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 알려지지 않은 절대 입체화학의 두 부분입체이성질체, 표제 화합물 **17a** (43 mg, 18% 수율, >99% ee) 를 백색 고체로서 및 **17b** (47 mg, 20% 수율, >94% ee) 를 백색 고체로서 수득하였다.

[1104] **17a** ((*R*)-에틸(메틸)-λ⁶-술파논 또는 (*S*)-에틸(메틸)-λ⁶-술파논):

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치 : 400, 실측치 : 401 [M+H]⁺; R_t = 2.72 min.

[1105]

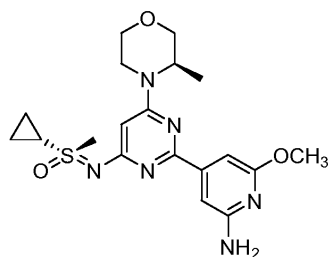
[1106] **17b** ((*R*)-에틸(메틸)-λ⁶-술파논 또는 (*S*)-에틸(메틸)-λ⁶-술파논):

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.36 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 3.15 (td, *J* = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 1.32 (q, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치 : 400, 실측치 : 401 [M+H]⁺; R_t = 3.28 min.

[1107]

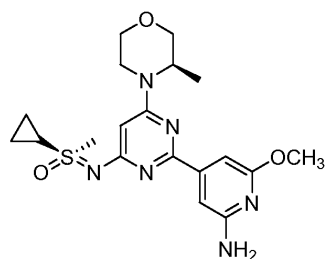
[1108] 실시예 18 (18a 및 18b)



[1109]

[1110] (*R*)-((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)-λ⁶-술파논

[1111] 및

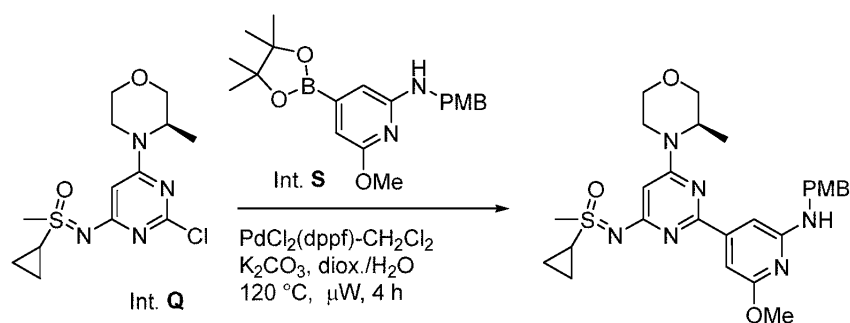


[1112]

[1113] (S)-((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)-λ⁶-설파논

[1114]

단계 1



[1115]

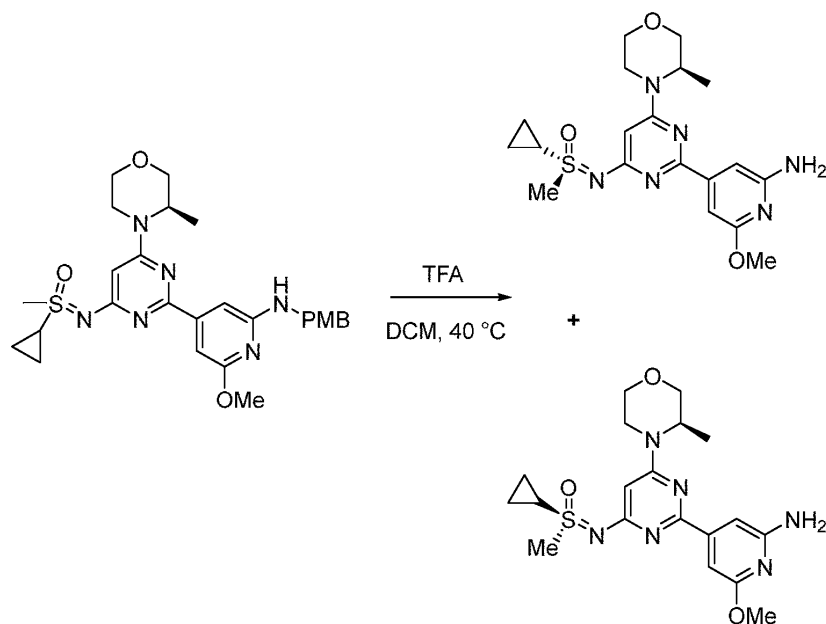
[1116] 시클로프로필((2-(2-메톡시-6-((4-메톡시벤질)아미노)피리딘-4-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)-λ⁶-설파논: 디옥산 (15 mL) 및 물 (3 mL) 중 **중간체 Q** (590 mg, 1.79 mmol), **중간체 S** (790 mg, 2.14 mmol) 및 K₂CO₃ (741 mg, 5.37 mmol) 의 현탁액을 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73 mg, 0.090 mmol) 를 첨가하고, 혼합물을 추가 1 분 동안 N₂ 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 4 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C 로 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 층을 분리하고, 유기 층을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0 - 2% MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (910 mg, 95 % 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

[1117]

MS (ES⁺) C₂₇H₃₄N₆O₄S 요구치: 538, 실측치: 539 [M+H]⁺.

[1118]

단계 2



(*S*)-((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술폰 및 (*R*)-((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술폰: CH_2Cl_2 (7 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물 (910 mg, 1.69 mmol) 의 용액에 TFA (2.5 mL, 34 mmol) 를 첨가하고, 수득한 혼합물을 16 h 동안 45 °C 에서 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 6 N NaOH 로 pH = 7 까지 중화한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 (30 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 격렬하게 교반하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 0 - 3% MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물의 혼합물 (650 mg, 92% 수율) 을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 Chiral SFC (이동상: CO_2 / MeOH (0.2% MeOH 암모니아) = 45 / 55; 유속: 80 g / min; 7 min; 칼럼 온도: 35 °C; 배압: 100 bar; 칼럼: Daicel CHIRALPAK® AD, 10 μm , 20 mm x 250 mm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 알려지지 않은 절대 입체화학의 두 부분입체이성질체, 화합물 **18a** (167 mg, 26% 수율, 98.6% ee) 를 백색 고체로서 및 **18b** (230 mg, 35% 수율, >99% ee) 를 백색 고체로서 수득하였다; (*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술폰 및 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술폰

18a:

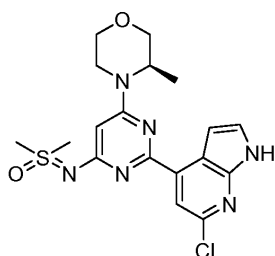
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.87 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (td, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.09 (td, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 1.16 (app. d, 오버랩, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 – 1.02 (m, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 418, 실험치 : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 3.03 min.

18b:

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.01 (tt, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 1.25 – 1.19 (m, 1H), 1.16 (app. d, 오버랩, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.14 – 1.05 (m, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 418, 실측치: 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 3.71$ min.

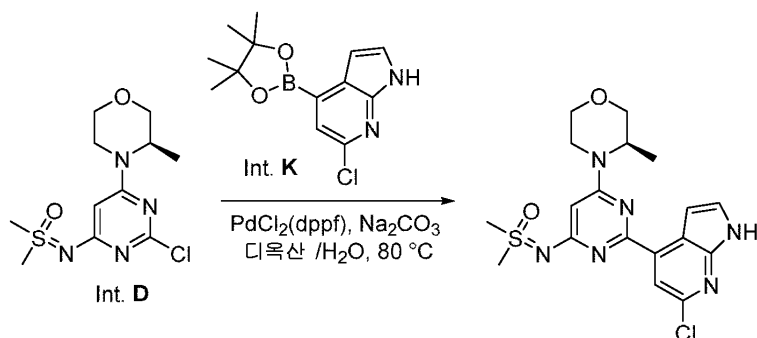
대안적으로, 실시예 18b 는 또한 중간체 CC, 이성질체 1b 로부터 제조될 수 있다.

실시예 19



(*R*)-((2-(6-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술폰

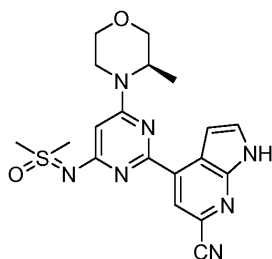
단계 1



(*R*)-((2-(6-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술폰: 디옥산 (20 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 중간체 K (278 mg, 1.00 mmol), 중간체 D (304 mg, 1.00 mmol), Na_2CO_3 (212 mg, 2.00 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (75 mg, 0.1 mmol) 의 현탁액을 Ar (3 x) 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 80 °C 로 가열하고, Ar 의 분위기 하에서 16 h 동안 교반하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE ® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC (석유 에테르 중 66% EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (130 mg, 31 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.01 (dd, $J = 43.8, 11.0$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 22.0$ Hz, 7H), 3.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 420, 실측치: 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 20

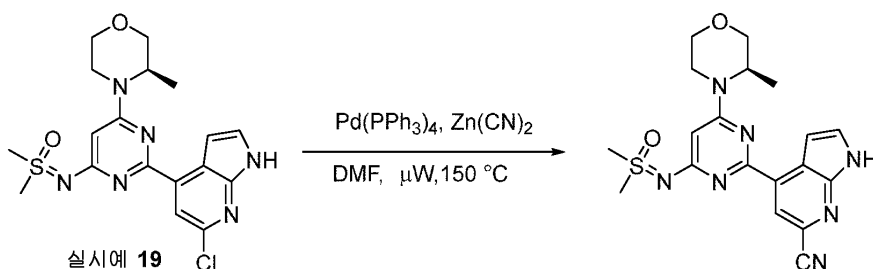


[1134]

[1135] (R)-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보니트릴

[1136]

단계 1

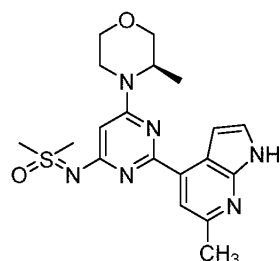


[1137]

[1138] (R)-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카보니트릴: DMF (3 mL) 중 실시예 19 (40 mg, 0.096 mmol), ZnCN₂ (113 mg, 0.96 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0.096 mmol) 의 혼합물을 Ar 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 2 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C 에서 가열하였다. 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = H₂O 중 10 mM NH₄HCO₃, B = MeCN; 구배: B = 35-65%; 18 min; 30mL / min; 칼럼: Welch XB-C18 21.2 x 250mm, 10 μm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (13 mg, 33 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[1139]

[1140] 실시예 21

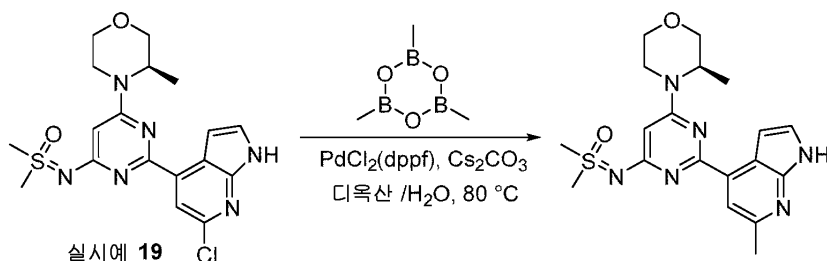


[1141]

[1142] (R)-디메틸((2-(6-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰

[1143]

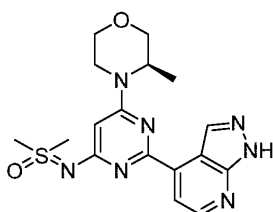
단계 1



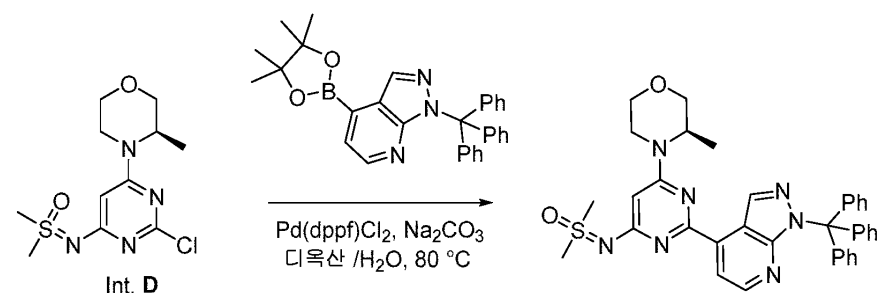
(*R*)-디메틸((2-(6-메틸-1*H*-피콜로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸-모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술팜논: 디옥산 (6 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 실시예 19 (30 mg, 0.07 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (9 mg, 0.07 mmol), PdCl₂(dppf) (5 mg, 0.007 mmol) 및 Cs₂CO₃ (70 mg, 0.21 mmol) 의 혼합물을 Ar 로 탈기시키고, 80 °C 로 가열하고, 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 물 중 10 mM NH₄HCO₃, B = MeCN; 구배: B = 30 - 60%; 18min; 30mL / min; 칼럼: Welch XB-C18 21.2 x 250mm, 10 μ m) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 14 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.7Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.4Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.4Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.7Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치 : 400, 실측치: 401 [M+H]⁺.

실시예 22



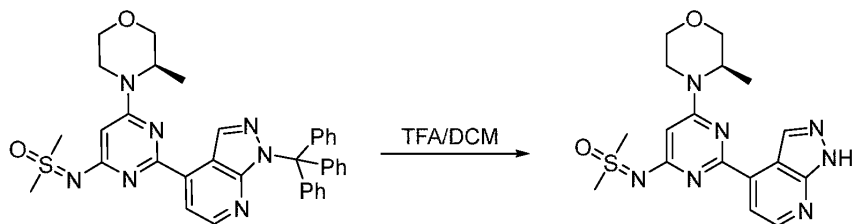
(*R*)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술팜논 단계 1



(*R*)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1-트리틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-16-술팜논: 디옥산 (6 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-트리틸-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘 (60 mg, 0.12 mmol), 중간체 D (37 mg, 0.12 mmol), Na₂CO₃ (25 mg, 0.24 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (9.0 mg, 0.012 mmol) 의 현탁액을 Ar (3 x) 로 탈기시켰다. 반응 혼합물을 80 °C 로 가열하고, Ar 의 분위기 하에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 Prep-TLC (석유 에테르 중 66% EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 60 % 수율) 을 황색 오일로서 수득하였다.

[1153] MS (ES^+) $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 요구치: 629, 실측치: 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1154] 단계 2



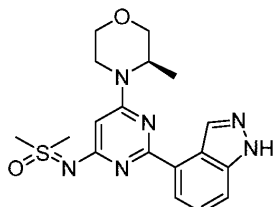
[1155]

[1156] (*R*)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘-4-일)-피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술팜논: TFA (1 mL) 및 CH_2Cl_2 (4 mL) 중 이전 단계로부터의 생성물의 용액을 4 h 동안 RT 에서 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고, 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 물 중 10 mM NH_4HCO_3 , B = MeCN; 구배: B = 25 - 65%; 18min; 30mL / min; 칼럼: Welch XB-C18 21.2 x 250mm, 10um) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (14 mg, 52% 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.72 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 7H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 387, 실측치: 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

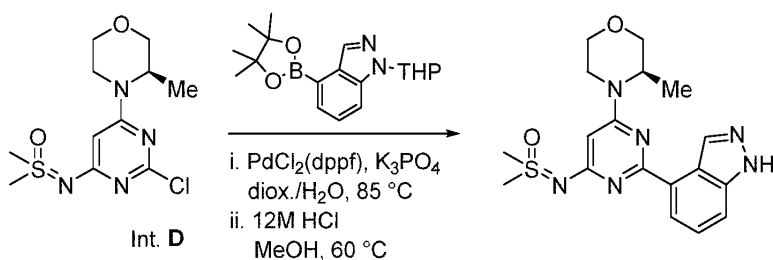
[1157]

[1158] 실시예 23



[1159]

[1160] (*R*)-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜논



[1161]

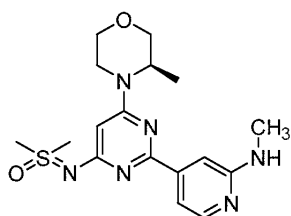
[1162] (*R*)-((2-(1*H*-인다졸-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-디메틸- λ^6 -술팜논: 디옥산 (9 mL) 및 물 (2 mL) 중 중간체 D (0.21 g, 0.69 mmol), 1-(테트라히드로-2*H*-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인다졸 (0.27 g, 0.83 mmol), K_3PO_4 (0.44g, 2.1 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (40 mg, 0.055 mmol) 의 혼합물을 10 분 동안 N_2 의 스트림으로 탈기시킨 다음, 4 h 동안 85 °C 로 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL) 및 H_2O (30 mL) 사이에 분할하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 30 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수 (50 mL) 로 세척하고, MgSO_4 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 MeOH (8

mL) 및 THF (2 mL) 에 용해시키고, 이러한 용액에 농축된 HCl 용액 (약 12 N, 0.1 mL) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 분 동안 60 °C 로 가열한 다음, 18 h 동안 RT 에서 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 수성 NaHCO₃ (3 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (25 mL) 및 H₂O (25 mL) 사이에 분할하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 25 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 MgSO₄ 를 통해 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 10 - 30% CH₃CN) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (0.26 g, 정량적 수율) 을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (d, *J* = 0.75 Hz, 1 H), 8.20 (dd, *J* = 7.28, 1.00 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.28 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.28, 7.28 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.39 - 4.51 (m, 1 H), 3.97 - 4.19 (m, 2 H), 3.74 - 3.90 (m, 2 H), 3.56 - 3.73 (m, 2 H), 3.45 (d, *J* = 1.51 Hz, 6H), 3.26 - 3.39 (m, 1 H), 1.36 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H); MS (ES⁺) C₁₈H₂₂N₆O₂S
요구치 : 386, 실측치: 387 [M+H]⁺.

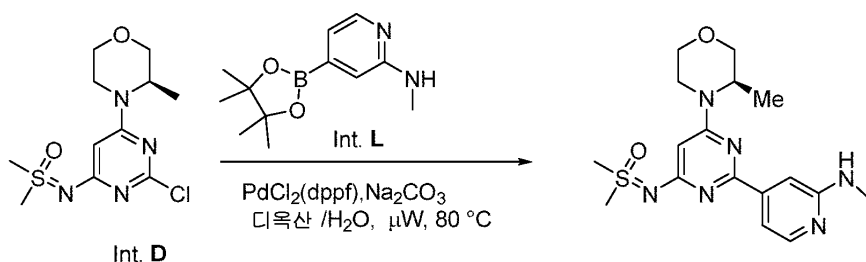
[1163]

[1164] 실시예 24



[1165]

[1166] (R)-디메틸((2-(2-(메틸아미노)피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술팜논



[1167]

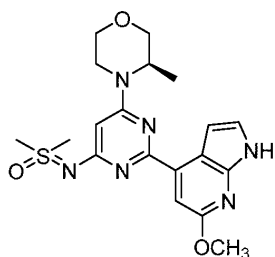
[1168] (R)-디메틸((2-(2-(메틸아미노)피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술팜논: 마이크 로웨이브 바이알을 중간체 L (100 mg, 0.42 mmol), 중간체 D (65 mg, 0.21 mmol), Na₂CO₃ (133 mg, 1.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.03 mmol), 디옥산 (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 로 채웠다. 바이알을 N₂ 로 퍼징하고, 밀봉 하였다. 반응 혼합물을 3 h 동안 80 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 25 - 55%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 150 Å, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (8 mg, 10% 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[1168]

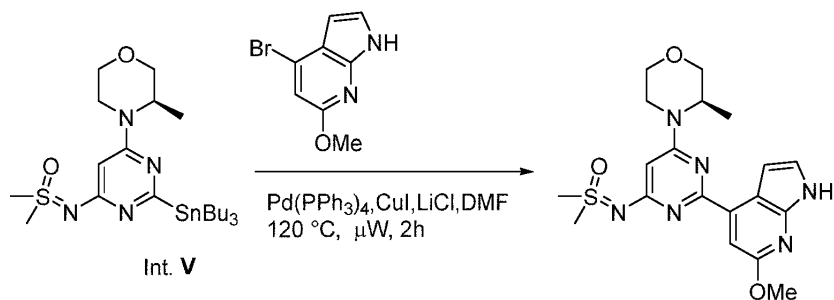
[1169]

[1170] 실시예 25

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.92(d, *J* = 12.1Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.3Hz, 1H), 3.61(d, *J* = 8.5Hz, 1H), 3.45(d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 3.31(s, 1H), 3.09(s, 1H), 2.80(d, *J* = 4.8Hz, 3H), 1.16(d, *J* = 6.8Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₇H₂₄N₆O₂S 요구치 :376, 실측치: 377 [M+H]⁺.



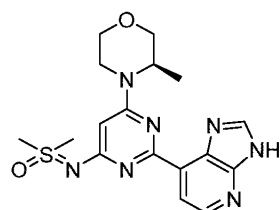
[1171]
[1172] (R)-((2-(6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰



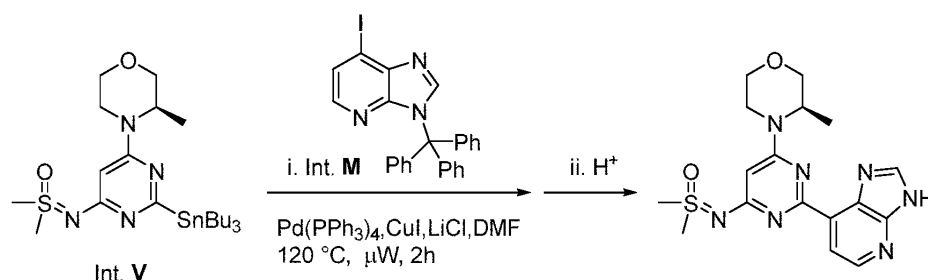
[1173]
[1174] (R)-((2-(6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰
파는: 마이크로웨이브 바이알을 중간체 V (34 mg, 0.06 mmol), 4-브로모-6-메톡시-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (14 mg, 0.06 mmol), CuI (1.2 mg, 0.006 mmol), LiCl (5 mg, 0.12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0.006 mmol) 및 DMF (5 mL) 로 채웠다. 바이알을 Ar 로 피징하고, 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 2 h 동안 120 °C 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 포화 수성 KF (10 mL) 를 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 10 mL) 로 추출하였다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 40 - 70%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 21.2 x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5 mg, 20% 수율) 을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.3Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 21.0Hz, 7H), 3.14 (t, *J* = 11.0Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₃S 요구치: 416, 실험치: 417 [M+H]⁺.

[1175]
[1176] 실시예 26



[1178] (R)-((2-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논

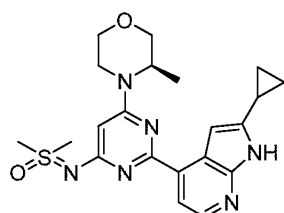


[1179]

[1180] (R)-((2-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-7-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논: 마이크로웨이브 바이알에 Int. V (150 mg, 0.268 mmol), Int. M (170 mg, 0.35 mmol), LiCl (23 mg, 0.54 mmol), CuI (5 mg, 0.027 mmol), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.027 mmol) 및 DMF (2 mL) 을 충전했다. 반응 바이알을 Ar 을 용액 내로 버블링시켜 탈기하고, 밀봉하고, 120 °C 로 90 min 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열했다. 반응을 LCMS 에 의해 완료되었다고 판단될 때까지 새로운 팔라듐 촉매를 첨가하여 마이크로웨이브 사이클에 다시 적용하고, 반응 바이알을 각각의 사이클에 앞서 Ar 으로 탈기했다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL) 로 희석하고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 1 N HCl (10 mL) 에 녹이고, Et₂O (5 mL) 및 헥산 (5 mL) 으로 세정했다. 수성 층을 그 후 2 M 수성 NaOH 으로 pH > 12 로 조정하고, CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (이동상: A = 0.1% HCO₂H / H₂O, B = 0.1% HCO₂H / MeCN; 구배: B = 0 - 30%; 15 min; 칼럼: Biotage SNAP Ultra C18 30g, HP-Sphere C18 25 μm) 에 의해 정제했다. 조합된 분획을 0.1 M 수성 HCl 로 처리하고, 감압 하에 농축하고, 동결건조시켜 표제 화합물 (33.2 mg, 32% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1181]

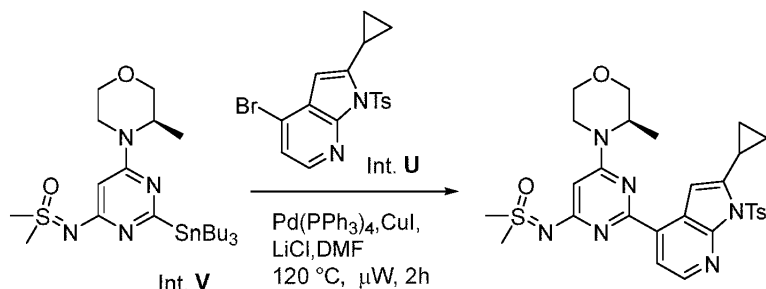
[1182] 실시예 27



[1183]

[1184] (R)-((2-(2-(시클로프로필-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논

[1185] 단계 1

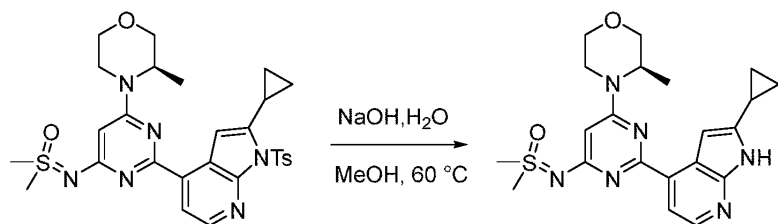


[1186]

[1187] (*R*)-((2-(2-시클로프로필-1-토실-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논: Int. U (50 mg, 0.13 mmol), Int. V (72 mg, 0.13 mmol), CuI (2 mg, 0.013 mmol), LiCl (3 mg, 0.26 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.013 mmol) 및 DMF (5 mL) 의 혼합물을 Ar (3 x) 으로 탈기하고, 그 후 120 °C 에서 2 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열했다. 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 포화 수성 Na₂S₂O₃ (10 mL) 을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (10 mL x 3) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 0-10% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 40% 수율) 을 황색 고체로서 수득했다.

[1188] MS (ES⁺) C₂₈H₃₂N₆O₄S₂ 요구치: 580, 실측치: 581 [M+H]⁺.

[1189] 단계 2



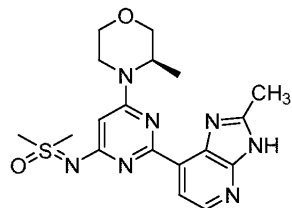
[1190]

[1191] (*R*)-((2-(2-시클로프로필-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논: 이전 단계로부터의 산물 (30 mg, 0.05 mmol), NaOH (4 mg, 0.1mmol), H₂O (1 mL) 및 MeOH (3 mL) 의 혼합물을 60 °C 에서 가열하고, 2 h 동안 교반했다. 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 45-75; 15 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 21.2 x 250mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (2 mg, 10% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 25.8 Hz, 7H), 2.03 (s, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H); MS (ES⁺) C₂₁H₂₆N₆O₂S 요구치 : 426, 실측치: 427 [M+H]⁺.

[1192]

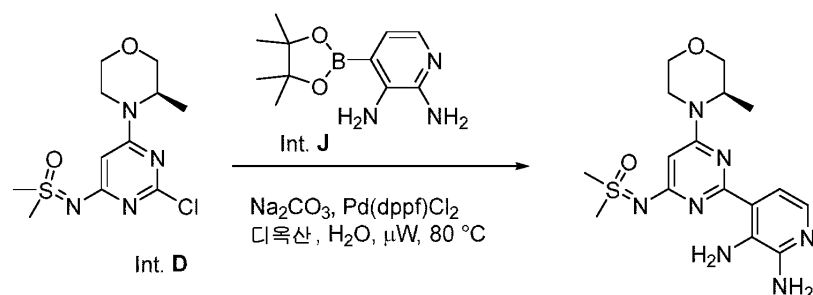
[1193] 실시예 28



[1194]

[1195] (R)-디메틸((2-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰

[1196] 단계 1

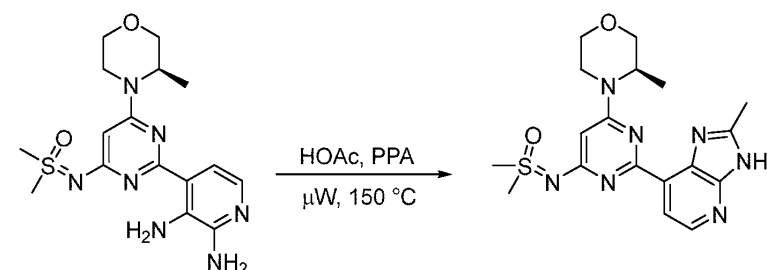


[1197]

[1198] (R)-((2-(2,3-디아미노피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰: 마이크로웨이브 바이알에 Int. J (450 mg 미정제, 추정치 1.07 mmol), Int. D (250 mg, 0.82 mmol), Na₂CO₃ (260 mg, 2.46 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0.06 mmol), 디옥산 (12 mL) 및 H₂O (4 mL) 을 충전했다. 바이알을 N₂ 로 퍼징하고, 밀봉했다. 반응 혼합물을 80 °C 에서 가열하고, 3 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0 - 15 % MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (350 mg, 100% 수율) 을 갈색 고체로서 수득했다.

[1199] MS (ES⁺) C₁₆H₂₃N₇O₂S 요구치: 377, 실측치: 378 [M+H]⁺.

[1200] 단계 2



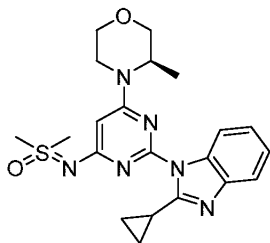
[1201]

[1202] (R)-디메틸((2-(2-메틸-3H-이미다조[4,5-*b*]피리딘-7-일)-6-(3-메틸-모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰: 이전 단계로부터의 산물 (150 mg, 0.4 mmol), HOAc (0.2 mL) 및 PPA (1g) 의 혼합물을 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 충전하고, N₂ 로 1 min 동안 퍼징했다. 바이알을 밀봉하고, 150 °C 에서 1.5 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 포화 수성 K₂CO₃ (30 mL) 을 첨가하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수 (30 mL) 으로 세정하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 25 - 55%; 18 min; 칼럼: Welch XB-C18, 10 μm, 150Å, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 12% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.95 (d, $J = 11.1\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 3.47 (s, 7H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H); MS (ES $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 401, 실측치 : 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

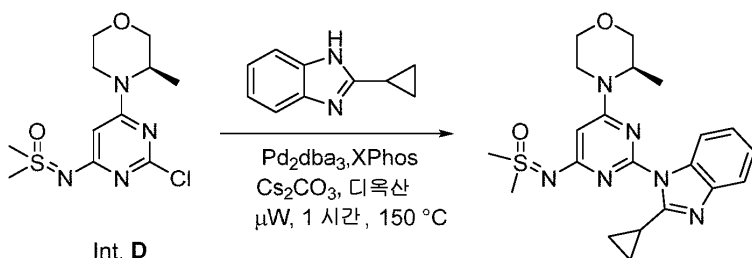
[1203]

[1204] 실시예 29



[1205]

[1206] (R)-((2-(2-시클로프로필-1H-벤조[d]이미다조[1-1-일]-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜논

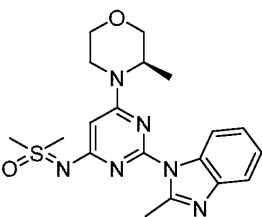


[1207]

[1208] (R)-((2-(2-시클로프로필-1H-벤조[d]이미다조[1-1-일]-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -술팜논: 반응 바이알에 Int. D (120 mg, 0.39 mmol), 2-시클로프로필-1H-벤조[d]이미다졸 (94 mg, 0.59 mmol), Pd_2dba_3 (18 mg, 0.02 mmol), XPhos (16 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (380 mg, 1.17 mmol) 및 디옥산 (6 mL) 을 충전했다. 바이알을 N_2 로 2 min 동안 퍼징하고, 밀봉하고, 150 $^\circ\text{C}$ 로 1 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH_4HCO_3 / H_2O , B = MeCN; 구배: B = 40 - 70%; 15 min; 칼럼: Agela C18, 10 μm , 150 $\text{\AA}$, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (83.0 mg, 50% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1209]

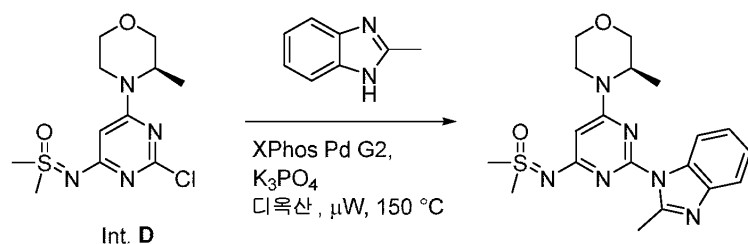
[1210] 실시예 30



[1211]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (dd, $J = 6.8, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J = 6.5, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.94 (dd, $J = 16.4, 8.5\text{ Hz}$, 2H), 3.72 (d, $J = 11.4\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.4, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 3.50- 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.17 (td, $J = 13.0, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 3.09- 3.01 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 1.17- 1.11 (m, 2H), 1.09- 1.02 (m, 2H); MS (ES $^+$) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 426, 실측치 : 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1212] (*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논



[1213]

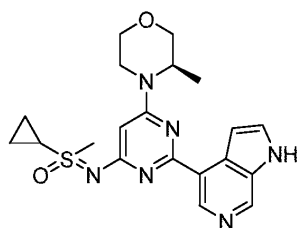
[1214] (*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논:

마이크로웨이브 바이알에 Int. D (50 mg, 0.165 mmol), 2-메틸벤즈이미다졸 (44 mg, 0.329 mmol), XPhos Pd G2 (6.5 mg, 0.008 mmol) 및 K₃PO₄ (70 mg, 0.329 mmol) 을 충전했다. 바이알을 밀봉하고, Ar 로 퍼징하고, 디 옥산 (2 mL) 을 첨가하고, 용액을 Ar 을 버블링하여 탈기하고, 결과로 얻은 혼합물을 150 °C 에서 1 h 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, CH₂Cl₂ 로 세정하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 1 - 5% MeOH) 에 의해 정제 하여 표제 화합물 (62 mg, 94 % 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.22 - 8.39 (m, 1 H) 7.63 - 7.89 (m, 1 H) 7.30 - 7.54 (m, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 4.25 - 4.41 (m, 1 H) 4.05 (dd, *J* = 11.54, 3.76 Hz, 1 H) 3.90 - 3.98 (m, 1 H) 3.70 - 3.89 (m, 2 H) 3.53 - 3.68 (m, 1 H) 3.26 - 3.51 (m, 7 H) 3.06 (s, 3 H) 1.36 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H) 1.10 - 1.32 (m, 1 H) 0.91 (s, 1 H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치: 400, 실측치: 401 [M+H]⁺.

[1215]

[1216] 실시예 31



[1217]

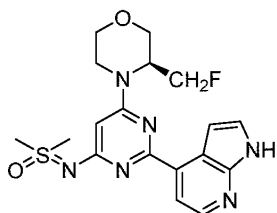
[1218] 시클로프로필(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논

[1219] 합성은 실시예 11 에 관해 기재된 것과 유사하며, Int. I 를 사용했다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 32.0, 6.9 Hz, 4H), 3.14 (s, 1H), 3.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 5H), 1.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); MS (ES⁺) C₂₀H₂₄N₆O₂S 요구치 : 412, 실측치: 413 [M+H]⁺.

[1220]

[1221] 실시예 32



[1222]

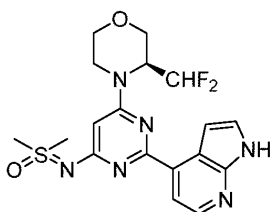
[1223] (S)-((6-(3-(플루오로메틸)모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰

[1224] 합성은 실시예 11에 관해 기재된 것과 유사하며, Int. 0 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.26 – 5.02 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.31 – 3.96 (m, 3H), 3.83 – 3.61 (m, 4H), 3.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H); MS (ES⁺) C₁₈H₂₁FN₆O₂S 요구치 : 404, 실측치 : 405 [M+H]⁺.

[1225]

[1226] 실시예 33



[1227]

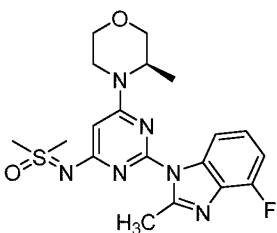
[1228] (S)-((6-(3-(디플루오로메틸)모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰

[1229] 합성은 실시예 11에 관해 기재된 것과 유사하며, Int. W 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-b]피리딘을 사용했다.

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ 8.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 21.8, 3.5 Hz, 2H), 6.34 (td, *J* = 56.1, 5.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.67 (td, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 7H), 3.43 (dd, *J* = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.32 (s, 2H); MS (ES⁺) C₁₈H₂₀F₂N₆O₂S 요구치 : 422, 실측치 : 423 [M+H]⁺.

[1230]

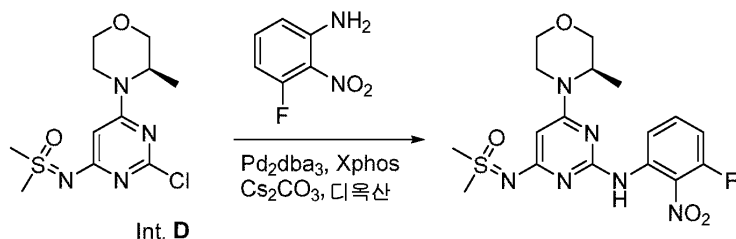
[1231] 실시예 34



[1232]

[1233] (R)-((2-(4-(플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다조[1,1-a]피리딘-6-일)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰

[1234] 단계 1

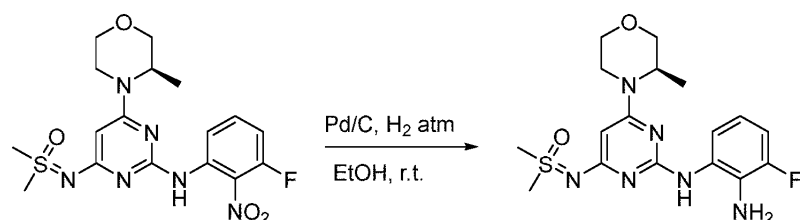


[1235]

[1236] (*R*)-((2-((3-플루오로-2-니트로페닐)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -솔파논: 반응 바이알에 Int. D (250 mg, 0.82 mmol), 3-플루오로-2-니트로아닐린 (192 mg, 1.23 mmol), Pd₂dba₃ (38 mg, 0.041 mmol), XPhos (35 mg, 0.082 mmol), Cs₂CO₃ (800 mg, 2.47 mmol) 및 디옥산 (10 mL) 을 충전했다. 바이알을 N₂ 로 2 min 동안 퍼징하고, 반응 혼합물을 100 °C 에서 가열하고, 16 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 50 - 75% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (290 mg, 74 % 수율) 을 주황색 고체로서 수득했다.

[1237] MS (ES⁺) C₁₇H₂₁FN₆O₄S 요구치: 424, 실측치: 425 [M+H]⁺.

[1238] 단계 2

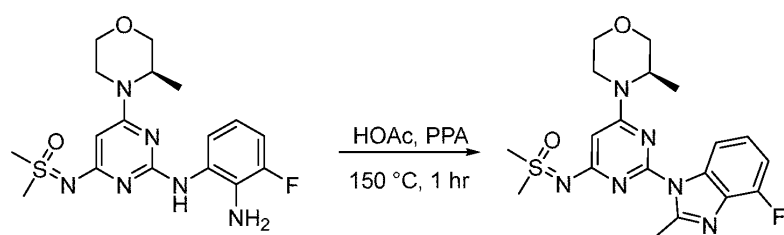


[1239]

[1240] (*R*)-((2-((2-아미노-3-플루오로페닐)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -솔파논: 반응 용기에 N₂ 의 분위기 하에서 이전 단계로부터의 산물 (280 mg, 0.66 mmol), 10% Pd / C (50 mg, 0.047 mmol) 및 EtOH (40 mL) 을 충전했다. 현탁액을 N₂ 으로 1 분 동안 탈기하고, H₂ 로 1 분 동안 퍼징했다. 반응 혼합물을 H₂ 의 분위기 하에서 1 atm 에서 2 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 N₂ 로 퍼징하고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 (260 mg, 정량적 수율) 을 적색 고체로서 수득했다.

[1241] MS (ES⁺) C₁₇H₂₃FN₆O₂S 요구치: 394, 실측치: 395 [M+H]⁺.

[1242] 단계 3



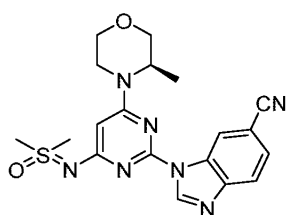
[1243]

[1244] (*R*)-((2-(4-플루오로-2-메틸-1*H*-벤조[d]이미다조[1-1-일]-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -솔파논: PPA (5 g) 중 이전 단계로부터의 산물 (260 mg, 0.66 mmol) 및 아세트산 (132 mg, 2.21 mmol) 의 혼합물을 150 °C 에서 3 h 동안 가열했다. 반응물을 RT 으로 냉각시키고, 물 (50 mL) 로 희석하고, 5 N 수성 NaOH 을 첨가하여 pH = 14 로 조정했다. 수성 층을 EtOAc (3 x 50 mL) 로 추출하고, 조합된 유기 층을 감

압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 물 중 10 mM NH_4HCO_3 , B = MeCN; 구배: B = 35 - 65%; 15 min; 칼럼: Agela C18, 10 μm , 150 Å, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (146 mg, 53% 수율) 을 황색 고체로서 수득했다.

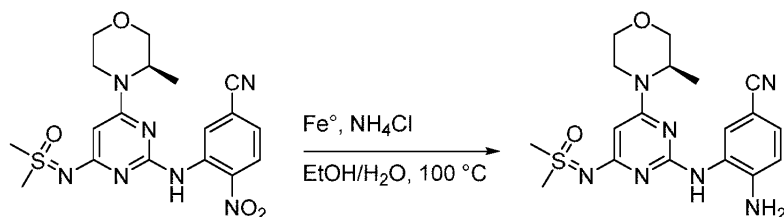
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 10.6, 8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.03- 3.85 (m, 2H), 3.72 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 3.17 (td, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 418, 실측치: 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 35



(*R*)-1-(4-((디메틸(옥소)- λ^6 -술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-6-카르보니트릴

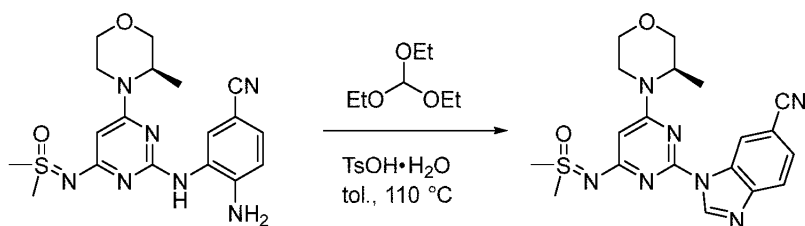
단계 1



(*R*)-4-아미노-3-((4-((디메틸(옥소)- λ^6 -술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸-모르폴리노)피리미딘-2-일)아미노)벤조니트릴: EtOH (1.3 mL) 중 (*R*)-3-((4-((디메틸(옥소)- λ^6 -술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)아미노)-4-니트로벤조니트릴 (합성은 실시예 34, 단계 1 에 관해 기재된 것과 유사하다) (110 mg, 0.255 mmol) 의 용액에 암모늄 클로라이드 (54.5 mg, 1.02 mmol), 물 (425 μl), 및 철 (56.9 mg, 1.02 mmol) 을 첨가 하고, 결과로 얻은 혼합물을 100 °C 에서 3 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 5 - 20 % MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (83 mg, 81% 수율) 을 황색 고체로서 수득했다.

MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 요구치: 401, 실측치: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

단계 2



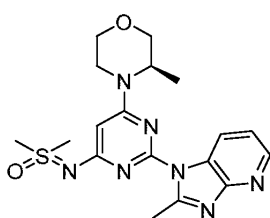
(*R*)-1-(4-((디메틸(옥소)- λ^6 -술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-2-일)-1*H*-벤조[d]이미다졸-

6-카르보니트릴: 톨루엔 (75 μ l) 중 이전 단계로부터의 산물 (30 mg, 0.037 mmol) 의 용액에 트리에틸 오르토포르메이트 (12 μ l, 0.075 mmol) 및 Ts-OH 하이드레이트 (0.71 mg, 3.7 μ mol) 를 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 110 $^{\circ}$ C에서 가열하고, 16 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 40%; 16 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μ m, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (7.9 mg, 33% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 9.36 (s, 1H), 9.25 – 9.22 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.60 (td, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 6H), 3.33 – 3.27 (m, overlap MeOH, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₁N₇O₂S 요구치: 411, 실측치: 412 [M+H]⁺.

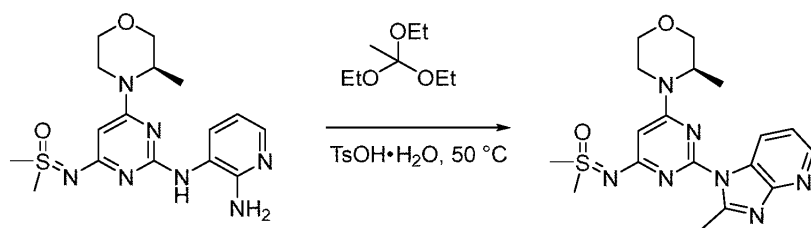
[1256]

[1257] 실시예 36



[1258]

[1259] (*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술포논



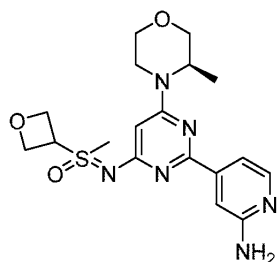
[1260]

[1261] (*R*)-디메틸((2-(2-메틸-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술포논: 트리에틸 오르토아세테이트 (4 mL) 중 (*R*)-((2-((2-아미노피리딘-3-일)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술포논 (합성은 실시예 34, 단계 2 에 관해 기재된 것과 유사하다) (38 mg, 0.10 mmol) 의 현탁액에 *p*-톨루엔술포산 모노하이드레이트 (10 mg, 0.05 mmol) 를 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 50 $^{\circ}$ C 로 16 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 플래시 크로마토그래피 (0.5 % 의 수성 NH₄OH 을 함유하는 CH₂Cl₂ 중 0 - 10% MeOH) 에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (20mg, 0.05 mmol) 을 고체로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 - 8.83 (m, 1 H) 8.52 (dd, *J* = 4.77, 1.25 Hz, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 2 H) 5.82 (s, 1 H) 4.17 - 4.39 (m, 1 H) 4.04 (dd, *J* = 11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.91 (br d, *J* = 12.30 Hz, 1 H) 3.82 (d, *J* = 11.54 Hz, 1 H) 3.73 (dd, *J* = 11.54, 3.01 Hz, 1 H) 3.59 (td, *J* = 11.86, 3.14 Hz, 1 H) 3.27 - 3.45 (m, 7 H) 3.04 (s, 3 H) 1.34 (d, *J* = 7.03 Hz, 3 H); MS (ES⁺) C₁₈H₂₃N₇O₂S 요구치 : 401, 실측치: 402 [M+H]⁺.

[1262]

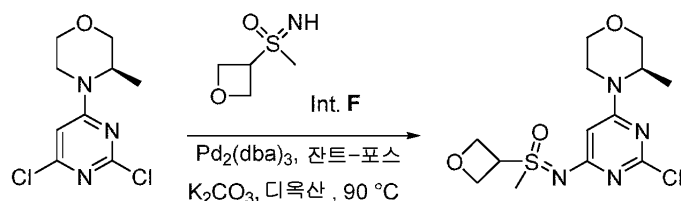
[1263] 실시예 37



[1264]

[1265] ((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)-λ⁶-설파논

[1266] 단계 1

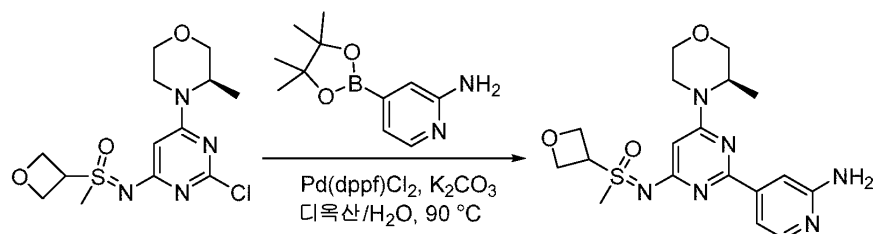


[1267]

[1268] ((2-클로로-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)-λ⁶-설파논: 디옥산 (80 mL) 중 (*R*)-4-(2,6-디클로로피리미딘-4-일)-3-메틸모르폴린 (기재된 바와 같이 합성, Int. B, 단계 1) (4.6 g, 18.5 mmol) 및 Int. F (2.5 g, 18.5 mmol) 의 용액에 N₂ 의 분위기 하에서 Pd₂(dba)₃ (850 mg, 0.925 mmol), 잔트포스 (2.14 g, 3.7 mmol) 및 K₂CO₃ (6.4 g, 46 mmol) 을 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 90 °C 에서 가열하고, 4 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 25 - 70% EtOAc) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (1.8 g, 28% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1269]

[1270] 단계 2



[1271]

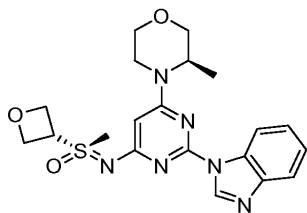
[1272] ((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)-이미노)-(메틸)(옥세탄-3-일)-λ⁶-설파논: 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 이전 단계로부터의 산물 (120 mg, 0.34 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (61 mg, 0.51 mmol) 의 용액에 N₂ 의 분위기 하에서 Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.034 mmol) 및 K₂CO₃ (141 mg, 1.02 mmol) 을 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 90 °C 에서 가열하고, 16 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC (이동상: A = 10 mM NH₄HCO₃ / H₂O, B = MeCN; 구배: B = 20 - 50%; 18 min; 칼럼:

Agela C18, 10 μ m, 150 Å, 21.2 mm x 250 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 31% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.03 (m, 2H), 5.97 (d, J = 58.0 Hz, 3H), 5.10 – 4.75 (m, 5H), 4.49 – 4.26 (m, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 404, 실측치 : 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1273]

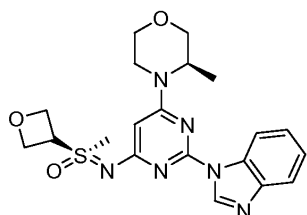
[1274] 실시예 38a 및 38b



[1275]

[1276] (*R*)-((2-(1*H*-벤조[d]이미다조1-1-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술폰

[1277] 및



[1278]

[1279] (*S*)-((2-(1*H*-벤조[d]이미다조1-1-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술폰

[1280] 합성은 실시예 29 에 관해 기재된 것과 유사하며, 실시예 37 절차의 첫번째 단계로부터의 중간체를 사용했다. 부분입체이성질체의 혼합물 (56 mg, 0.13 mmol) 을 Chiral SFC (이동상: CO_2 / MeOH (0.2% MeOH 암모니아) = 55 / 45; 유속: 80 g / min; 6.3 min; 칼럼 온도: 35 $^\circ\text{C}$; 배압: 100 bar; 칼럼: Daicel CHIRALPAK® OJ, 10 μ m, 20 mm x 250 mm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **38a** (14 mg, 25% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득하고, **38b** (15 mg, 27% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1281] **38a** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술폰 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술폰):

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 – 8.93 (m, 1H), 8.68 – 8.50 (m, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 2H), 5.96 – 5.86 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 4H), 4.53 – 4.36 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 19.4, 1.5 Hz, 4H), 3.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.24 – 1.18 (m, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 428, 실측치 : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 0.95 min.

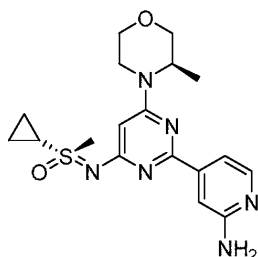
[1282]

[1283] **38b** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.20 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 4.99 – 4.85 (m, 4H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$
요구치 : 428, 실측치 : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 1.31 min.

[1284]

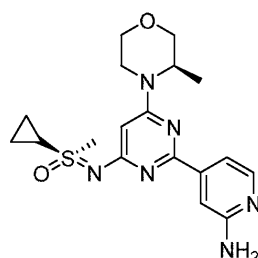
[1285] 실시예 39a 및 39b



[1286]

[1287] (*R*)-((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술파논

[1288] 및



[1289]

[1290] (*S*)-((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술파논

[1291] 합성은 실시예 24 에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (26.8 mg, 0.069 mmol) 을 Chiral SFC (이동상: *n*-헥산 (0.1% DEA):EtOH(0.1% DEA) = 70:30; 유속: 80 g / min; 20 min; 칼럼 온도: 35 $^{\circ}\text{C}$; 배압: 100 bar; 칼럼: Gilson-281, AY 20 x 250mm, 10 μm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **39a** (6.6mg, 25% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득하고, **39b** (7.1mg, 27% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1292] **39a** ((*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 – 7.91 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 5.5, 1.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 4H), 3.25 (td, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 3.01 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 1.31 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 4H), 1.20 (dt, J = 11.3, 5.7 Hz, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 388, 실측치: 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 11.35 min.

[1293]

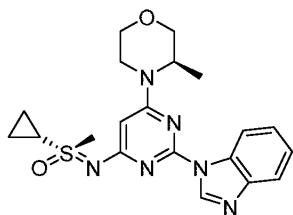
[1294] **39b** ((*R*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술폰 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술폰):

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 3.25 (td, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 1H), 1.41 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 1.31 (dd, *J* = 11.8, 5.8 Hz, 4H), 1.20 (dt, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 2H); MS (ES⁺) C₁₈H₂₄N₆O₂S 요구치 : 388, 실측치 : 389 [M+H]⁺; R_t = 15.22 min.

[1295]

[1296] 대안적으로, 실시예 39a 는 또한 Int. CC, 이성질체 1b 로부터 제조될 수 있다.

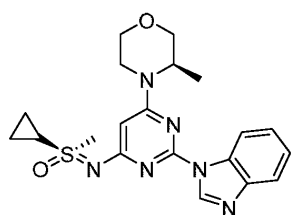
[1297] 실시예 40a 및 40b



[1298]

[1299] (*R*)-((2-(1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필(메틸)-λ⁶-술폰

[1300] 및



[1301]

[1302] (*S*)-((2-(1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필(메틸)-λ⁶-술폰

[1303] 합성은 실시예 29 에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (31 mg, 0.075mmol) 을 Chiral SFC (이동상: CO₂ / MeOH (0.2% MeOH 암모니아) = 50 / 50; 유속: 80 g / min; 10 min; 칼럼 온도: 35 °C; 배압: 100 bar; 칼럼: Daicel CHIRALPAK® OD, 10 μm, 20 mm x 250 mm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **40a** (6.0 mg, 19% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득하고, **40b** (5.0 mg, 16% 수율, >98% ee) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1304] **40a** ((*R*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술폰 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술폰):

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.53 – 4.29 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 19.7 Hz, 4H), 3.17 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 5H), 1.13 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H); MS (ES⁺) C₂₀H₂₄N₆O₂S 요구치 : 412, 실측치: 413 [M+H]⁺; R_t = 3.50 min.

[1305]

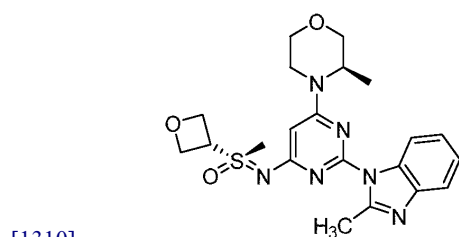
[1306] **40b** ((*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 15.1, 13.9, 6.7$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 4H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 5H), 1.17 – 1.07 (m, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 412, 실측치 : 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 4.44$ min.

[1307]

[1308] 대안적으로, 실시예 40b 는 또한 Int. CC, 이성질체 1b 로부터 제조될 수 있다.

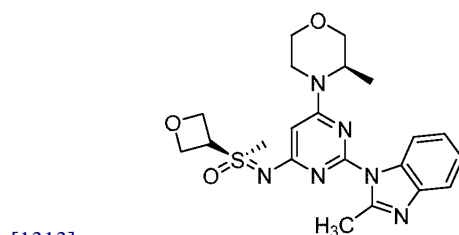
[1309] 실시예 41a 및 41b



[1310]

[1311] (*R*)-메틸((2-(2-메틸-1*H*-벤조[d]이미다조[1-1-일])-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논

[1312] 및



[1313]

[1314] (*S*)-메틸((2-(2-메틸-1*H*-벤조[d]이미다조[1-1-일])-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논

[1315] 합성은 실시예 29 에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (45 mg, 0.1 mmol) 을 Chiral SFC (이동상: n-헥산(0.1%DEA): IPA(0.1%DEA)= 35:65; 유속: 80 g / min; 20 min; 칼럼 온도: 35 °C; 배압: 100 bar; 칼럼: Gilson-281, sc 20 x 250 mm, 10 μm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 41a (7.0 mg, 16% 수율, 99% ee) 을 백색 고체로서 수득하고, 41b (4.0 mg, 9.0% 수율, >93% ee) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1316] **41a** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (dd, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.02 – 5.86 (m, 1H), 4.89 (dddd, $J = 17.8, 15.5, 7.8, 6.8$ Hz, 5H), 4.40 (s, 1H), 3.92 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.72 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 4H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 3H), 1.29 – 1.12 (m, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 442, 실측치 : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 13.15$ min.

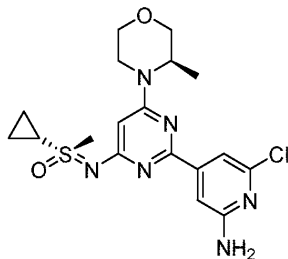
[1317]

[1318] **41b** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 – 8.15 (m, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.84 (s, 5H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 442, 실측치 : 443 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; R_t = 17.06 min.

[1319]

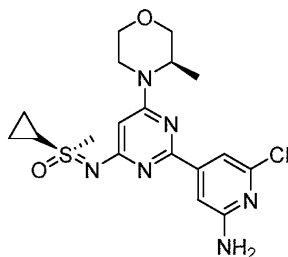
[1320] 실시예 42a 및 42b



[1321]

[1322] (*R*)-((2-(2-아미노-6-클로로피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술파논

[1323] 및



[1324]

[1325] (*S*)-((2-(2-아미노-6-클로로피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)- λ^6 -술파논

[1326]

합성은 실시예 24에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (100 mg, 0.18 mmol)을 Chiral SFC (이동상: CO_2 / 에탄올 (1% MeOH 암모니아) = 40 / 60; 유속: 80 g / min; 12 min; 칼럼 온도: 35 $^\circ\text{C}$; 배압: 100 bar; 칼럼: Daicel CHIRALPAK® OJ, 10 μm , 20 mm x 250 mm)에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **42a** (13 mg, 20% 수율, >99% ee)을 백색 고체로서 수득하고, **42b** (20 mg, 31% 수율, 96.7% ee)을 황색 고체로서 수득했다.

[1327] **42a** ((*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7.41 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 29.3, 11.7 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 4H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.31 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 4H), 1.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 422, 실측치 : 423 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; R_t = 4.27 min.

[1328]

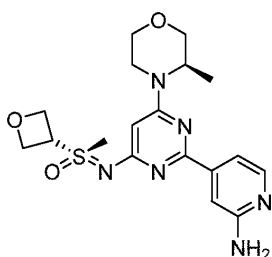
[1329] **42b** ((*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.5$, 2.8 Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 4H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.92– 2.83 (m, 1H), 1.31 (dd, $J = 11.3$, 5.6 Hz, 1H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.09 (dd, $J = 9.5$, 5.3 Hz, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 422, 실험치 : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 5.48$ min.

[1330]

[1331] 대안적으로, 실시예 42a 는 또한 Int. CC, 이성질체 1b 로부터 제조될 수 있다.

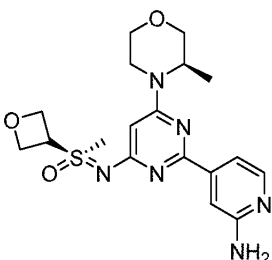
[1332] 실시예 43a 및 43b



[1333]

[1334] (*R*)-((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논

[1335] 및



[1336]

[1337] (*S*)-((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논

[1338] 합성은 실시예 24 에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (36 mg, 0.089 mmol) 을 Chiral SFC (이동상: n-헥산 (0.1%DEA): EtOH (0.1%DEA)= 60:40; 유속: 80 g / min; 17 min; 칼럼 온도: 35 °C; 배압: 100 bar; 칼럼: Gilson-281, AY 20*250mm, 10 μm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체 화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **43a** (9.0 mg, 23% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득하고, **43b** (7.0 mg, 19% 수율, >98% ee) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1339] **43a** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 4H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 404, 실험치 : 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 9.34$ min.

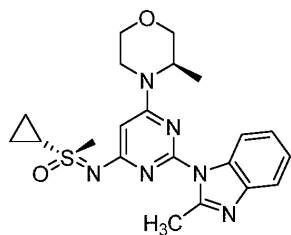
[1340]

[1341] **43b** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.89 (ddd, $J = 10.3, 7.5, 4.5$ Hz, 4H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 3.64 (dt, $J = 11.4, 7.2$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 404, 실측치: 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 12.75$ min.

[1342]

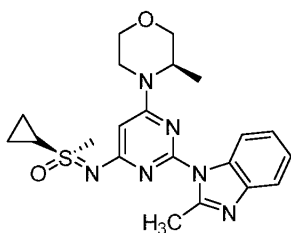
[1343] 실시예 44a 및 44b



[1344]

[1345] (*R*)-시클로프로필(메틸)((2-(2-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술파논

[1346] 및



[1347]

[1348] (*S*)-시클로프로필(메틸)((2-(2-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)- λ^6 -술파논

[1349] 합성은 실시예 30에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (33.8 mg, 0.08 mmol) 을 Chiral SFC (이동상: *n*-헥산 (0.1%DEA) : EtOH (0.1%DEA) = 75:25; 유속: 80 g / min; 17 min; 칼럼 온도: 35 $^{\circ}\text{C}$; 배압: 100 bar; 칼럼: Gilson-281, sc 20 x 250 mm, 10 μm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **44a** (5.0 mg, 15% 수율, >99% ee) 을 백색 고체로서 수득하고, **44b** (5.0 mg, 15% 수율, >93% ee) 을 백색 고체로서 수득했다.

[1350] **44a** ((*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (dd, $J = 6.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.97 – 2.86 (m, 4H), 1.40 (dd, $J = 12.6, 10.1$ Hz, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 5H), 1.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 426, 실측치: 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 12.98$ min.

[1351]

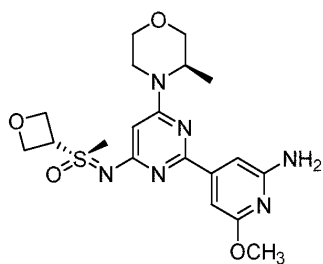
[1352] **44b** ((*R*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (dd, $J = 6.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.1, 3.2$ Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.80 (dd, $J = 22.8, 7.2$ Hz, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.95 – 2.87 (m, 4H), 1.43 – 1.29 (m, 6H), 1.21 – 1.12 (m, 2H); MS (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 426, 실측치: 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 16.31$ min.

[1353]

[1354] 대안적으로, 실시예 44b 는 또한 Int. CC, 이성질체 1b 로부터 제조될 수 있다.

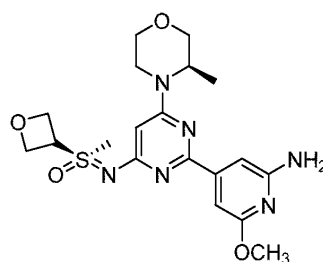
[1355] 실시예 45a 및 45b



[1356]

[1357] (*R*)-((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논

[1358] 및



[1359]

[1360] (*S*)-((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(메틸)(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논

[1361] 합성은 실시예 17 에 관해 기재된 것과 유사하다. 부분입체이성질체의 혼합물 (300 mg, 0.691 mmol) 을 Chiral SFC (이동상: CO_2 , $\text{MeOH} / \text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) (0.25% $i\text{-PrNH}_2$) = 65:35; 유속: 80 g / min; 5 min; 칼럼 온도: 25 $^\circ\text{C}$; 배압: 100 bar; 칼럼: 키랄 Technologies Chiralcel OX-H, 21 x 250 mm) 에 의해 분리하여 황 원자에서 미지의 절대 입체화학의 두가지 부분입체이성질체를 수득하고, 표제 화합물 **45a** (94 mg, 31% 수율, 95% ee) 를 황갈색 고체로서 수득하고, **45b** (125 mg, 42% 수율, 96% ee) 를 황갈색 고체로서 수득했다.

[1362] **45a** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)- λ^6 -술파논):

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.85 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.90 – 4.83 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 요구치 : 434, 실측치: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t = 3.1$ min.

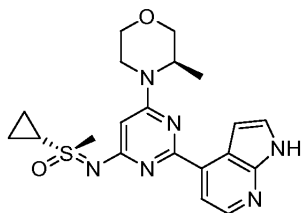
[1363]

[1364] **45b** ((*R*)-메틸(옥세탄-3-일)-λ⁶-술파논 또는 (*S*)-메틸(옥세탄-3-일)-λ⁶-술파논):

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.85 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.97 (dt, *J* = 22.9, 6.7 Hz, 2H), 4.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₆N₆O₄S 요구치 : 434, 실측치: 435 [M+H]⁺; R_t = 3.4 min.

[1365]

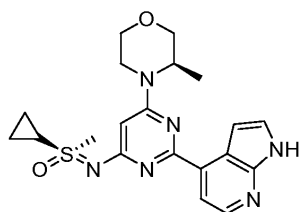
[1366] 실시예 46a 및 46b



[1367]

[1368] (*R*)-시클로프로필(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술파논

[1369] 및



[1370]

[1371] (*S*)-시클로프로필(메틸)((6-((*R*)-3-메틸모르폴리노)-2-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술파논

[1372] **46a** ((*R*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술파논); 실시예 10 에 관해 기재된 바와 유사하게 Int. CC, 이성질체 1a 로부터: (20 mg, 32% 수율, >99% ee) 백색 고체로서 합성.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.01 (dd, *J* = 36.7, 10.5 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 3.15 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 5H), 1.14 - 1.01 (m, 2H); MS (ES⁺) C₂₀H₂₄N₆O₂S 요구치 : 412, 실측치: 413 [M+H]⁺; R_t = 3.20 min.

[1373]

[1374] **46b** ((*R*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술파논 또는 (*S*)-시클로프로필(메틸)-λ⁶-술파논); 실시예 10 에 관해 기재된 바와 유사하게 Int. CC, 이성질체 1b 로부터 합성:

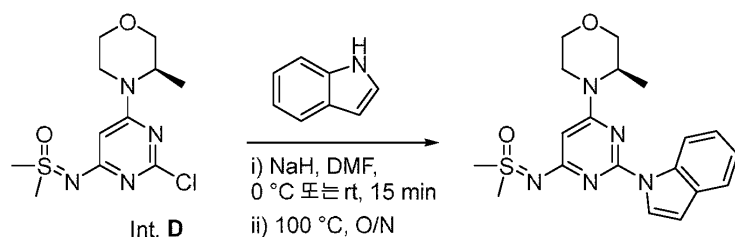
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 36.7, 10.5 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.48 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 5H), 1.10 (s, 2H); MS (ES $^+$) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 412, 실측치: 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$; R_t = 2.09 min.

[1375]

[1376] 실시예 47

[1377]

[1378] (*R*)-((2-(1*H*-인돌-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -솔파논



[1379]

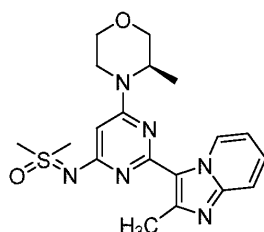
[1380] (*R*)-((2-(1*H*-인돌-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸- λ^6 -솔파논: DMF (0.75 mL) 중 인돌 (43 mg, 0.360 mmol) (0 °C) 의 용액에 NaH (60% wt., 16 mg, 0.394 mmol) 을 첨가하고, 결과로 얻은 용액을 RT 으로 서서히 데워지게 하고, 15 min 에 걸쳐 교반했다. 반응 혼합물을 DMF (0.75 mL) 중 **Int. D** (100 mg, 0.328 mmol) 의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 100 °C 로 가열하고, 16 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, 물 (15 mL) 과 EtOAc (5 mL) 사이에서 분할하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (3 x 5 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 5 - 100% EtOAc) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 33 % 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.77 (d, J = 8.28 Hz, 1 H) 8.20 (d, J = 3.76 Hz, 1 H) 7.62 (d, J = 8.03 Hz, 1 H) 7.30 - 7.46 (m, 1 H) 7.12 - 7.27 (m, 1 H) 6.64 (d, J = 3.51 Hz, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 4.38 (br d, J = 8.28 Hz, 1 H) 3.95 - 4.13 (m, 2 H) 3.83 (s, 1 H) 3.80 (br d, J = 3.01 Hz, 1 H) 3.59 - 3.69 (m, 1 H) 3.50 (d, J = 7.03 Hz, 1 H) 3.44 (s, 4 H) 3.34 (s, 1 H) 1.36 (d, J = 7.03 Hz, 3 H) 1.23 (t, J = 7.03 Hz, 1 H) 0.91 (s, 1 H); MS (ES $^+$) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 385, 실측치: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1381]

[1382] 실시예 48

[1383]



[1384] (R)-디메틸((2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술팜논

[1385]

[1386] (R)-디메틸((2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술팜논

하이드로클로라이드: 반응 바이알에 Int. D (50 mg, 0.0165 mmol), 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (33 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (1.8 mg, 0.008 mmol), 트리스클로헥실포스포늄 테트라플루오로보레이트 (6.3 mg, 0.017 mmol), 피발산 (5.0 mg, 0.05 mmol) 및 K₂CO₃ (46 mg, 0.33 mmol) 을 충전했다. 바이알을 밀봉하고, Ar 로 퍼징하고, DMF (1 mL) 을 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 110 °C 로 1 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, CH₂Cl₂ 로 세정하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 0 - 10% MeOH) 및 그에 뒤이어 역상 크로마토그래피 (이동상: A = 0.1% HCO₂H / H₂O, B = 0.1% HCO₂H / MeCN; 구배: B = 5 - 50%; 15 min; 칼럼: Biotage SNAP Ultra C18 30g, HP-Sphere C18 25 μm) 에 의해 정제했다. 조합된 분획을 0.1 M 수성 HCl 로 처리하고, 감압 하에 농축하고, 동결건조시켜 표제 화합물 (26 mg, 36 % 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.23 (dt, *J* = 7.03, 1.00 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J* = 1.00 Hz, 2 H) 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 4.33 - 4.47 (m, 2 H) 3.91 - 3.99 (m, 3 H) 3.70 - 3.81 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.43 (s, 6 H) 3.15 (br d, *J* = 3.76 Hz, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 1.13 - 1.30 (m, 4 H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치 : 400, 실측치: 401 [M+H]⁺.

[1387]

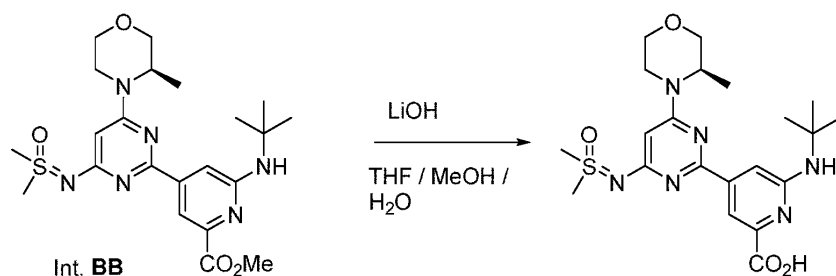
[1388] 실시예 49

[1389]

[1390] (R)-6-아미노-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술팜일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜린아미드

[1391] 단계 1

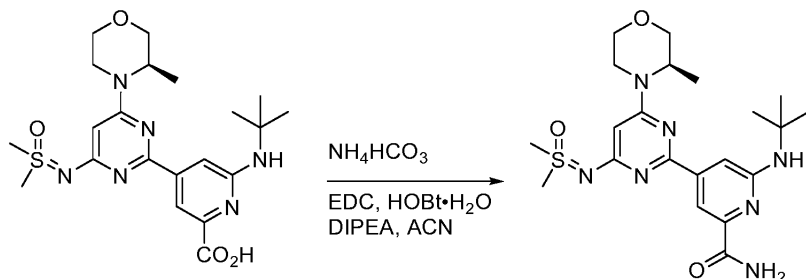
[1392]



[1393] (R)-6-(*tert*-부틸아미노)-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술판일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜린산: THF (225 μl), MeOH (45.0 μl) 및 물 (45.0 μl) 중 Int. BB (30 mg, 0.063 mmol) 의 용액에 LiOH (1.5 mg, 0.063 mmol) 을 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 RT 에서 12 h 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 20 - 50%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 0.026 mmol, 41.3 % 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득했다.

[1394] MS (ES⁺) C₂₁H₃₀N₆O₄S 요구치: 462, 실측치: 463 [M+H]⁺.

[1395] 단계 2

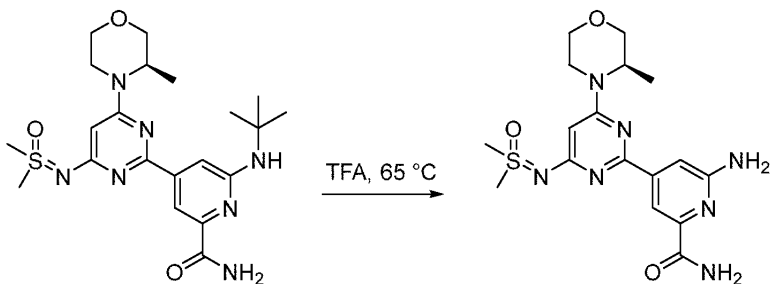


[1396]

[1397] (R)-6-(*tert*-부틸아미노)-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술판일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)피콜린아미드: 아세트니트릴 (130 μl) 중 이전 단계로부터의 산물 (15 mg, 0.026 mmol) 의 용액에 암모늄 바이카르보네이트 (8.2 mg, 0.10 mmol), EDC (9.97 mg, 0.052 mmol), HOBT 하이드레이트 (8.0 mg, 0.052 mmol) 및 DIPEA (14 μl, 0.078 mmol) 를 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 RT 에서 2 h 동안 교반했다. 혼합물을 Whatman[™] 시린지 필터 (13 mm, 0.45 μm) 를 통해 여과하고, 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 20 - 50%; 16 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 직접 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 80 % 수율) 을 얻은 황색 고체로서 수득했다.

[1398] MS (ES⁺) C₂₁H₃₁N₇O₃S 요구치: 461, 실측치: 462 [M+H]⁺.

[1399] 단계 3

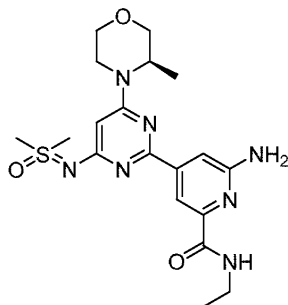


[1400]

[1401] (R)-6-아미노-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술판일리덴)아미노)-6-(3-메틸-모르폴리노)-피리미딘-2-일)피콜린아미드: TFA (57 μl) 중 이전 단계로부터의 산물 (6.6 mg, 0.011 mmol) 의 용액을 65 °C 에서 24 h 동안 교반했다. 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (2 mL) 로 희석하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 40%; 20 min; 칼럼: 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (4 mg, 55% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (600 MHz, 메탄올 -*d*₄) δ 8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 6H), 3.38 – 3.27 (m, 오버랩 MeOH, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₇H₂₃N₇O₃S 요구치: 405, 실측치: 406 [M+H]⁺.

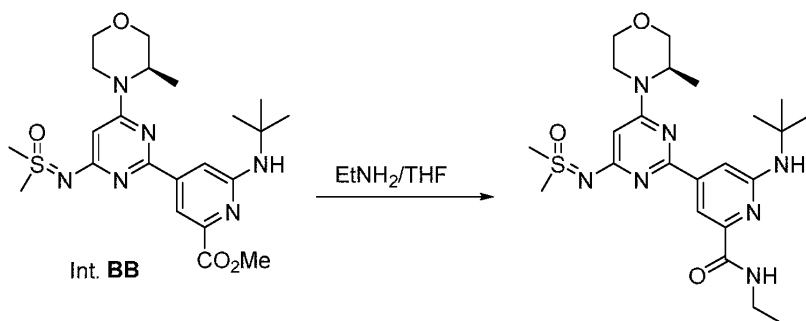
[1403] 실시예 50



[1404]

[1405] (R)-6-아미노-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-솔판일리텐)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)-N-에틸피콜린
아미드

[1406] 단계 1

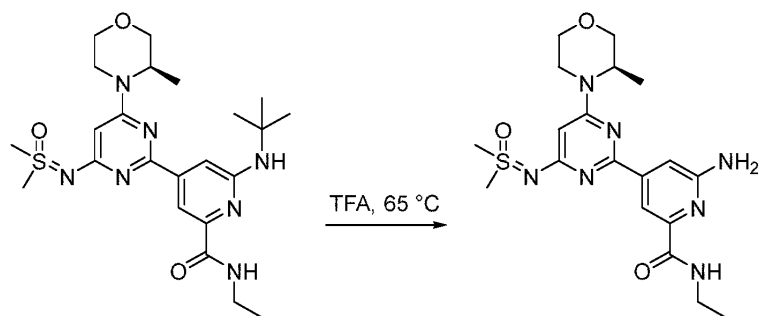


[1407]

[1408] (*R*)-6-(*tert*-부틸아미노)-4-(4-((디메틸(옥소)- λ^6 -솔판일리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-2-일)-*N*-에틸피콜린아미드: Int. BB (30 mg, 0.063 mmol) 및 에탄아민 (THF 중 2.0 M, 629 μ l, 1.26 mmol)의 혼합물을 65 °C에서 16 h 동안 교반했다. 에탄아민 (2.0 M THF, 629 μ l, 1.259 mmol)의 또다른 알리쿼트를 첨가하고, 혼합물을 65 °C에서 부가적 24 h 동안 가열했다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 30 - 70%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μ m, 19 mm x 150 mm)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 49% 수율)을 얻은 황색 고체로서 수득했다.

[1409] MS (ES⁺) C₂₃H₃₅N₇O₃S 요구치: 489, 실측치: 490 [M+H]⁺.

[1410] 단계 2

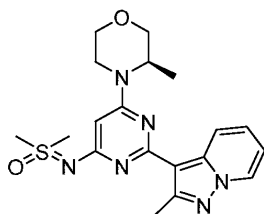


[1411]

[1412] (R)-6-아미노-4-(4-((디메틸(옥소)-λ⁶-술폰일리덴)아미노)-6-(3-메틸-모르폴리노)-피리미딘-2-일)-N-에틸피롤라미드: TFA (102 μl) 중 이전 단계로부터의 산물 (10 mg, 0.020 mmol) 의 용액을 65 °C 에서 24 h 동안 교반했다. 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CH₂Cl₂ (2 mL) 로 희석하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 10 - 40%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μm, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (6 mg, 44% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

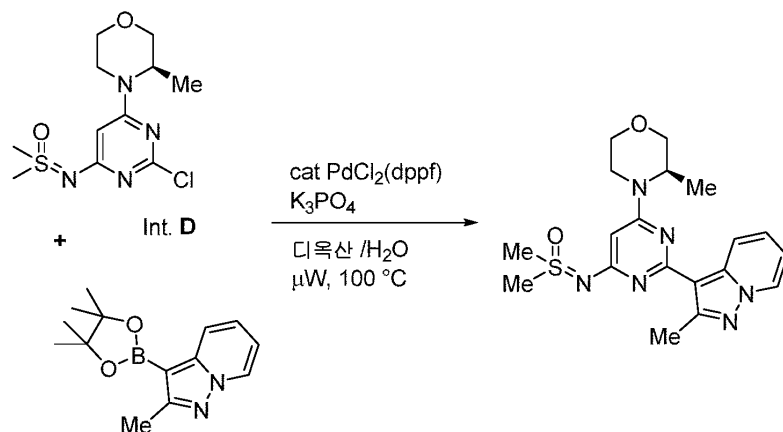
[1413]

[1414] 실시예 51



[1415]

[1416] (R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논



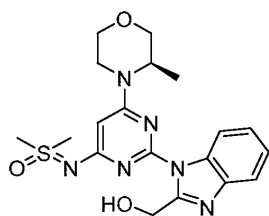
[1417]

[1418] (R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논: 마이크로웨이브 반응 바이알에 디옥산 (3 mL) 및 물 (0.8 mL) 중 Int. D (0.10 g, 0.33 mmol), 2-메틸-3-

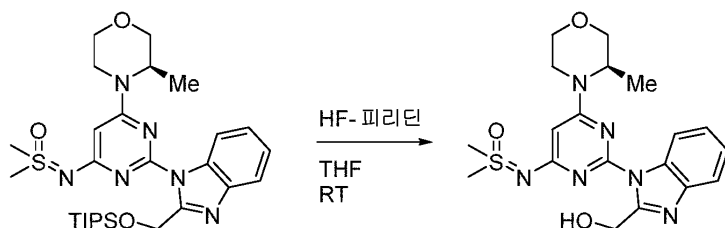
(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피리딘 (0.10 g, 0.38 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0.030g, 0.040 mmol) 및 K₃PO₄ (0.22 g, 1.04 mmol) 을 충전하고, 혼합물을 N₂ 의 스트림으로 5 분 동안 탈기했다. 바이알을 밀봉하고, 100 °C 에서 40 분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, EtOAc (20 mL) 와 염수 (20 mL) 사이에서 분할하고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중 1 - 8% MeOH) 를 통해 정제하여 표제 화합물 (78 mg, 59% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.71 (d, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 6.78 Hz, 1 H), 7.19 - 7.35 (m, 1 H), 6.79 (td, *J* = 6.84, 1.38 Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.32 - 4.50 (m, 1 H), 3.91 - 4.14 (m, 2 H), 3.74 - 3.90 (m, 2 H), 3.57 - 3.70 (m, 1 H), 3.40 (d, *J* = 7.78 Hz, 6 H), 3.29 (td, *J* = 12.74, 3.89 Hz, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 1.33 (d, *J* = 6.78 Hz, 3 H); MS (ES⁺) C₁₉H₂₄N₆O₂S 요구치 : 400, 실측치: 401 [M+H]⁺.

[1420] 실시예 52



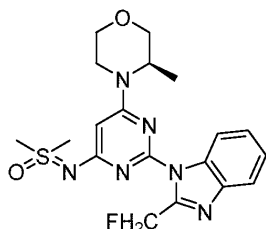
(*R*)-((2-(2-(하이드록시메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논



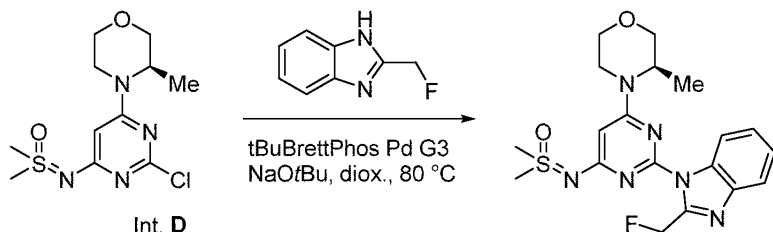
(*R*)-((2-(2-(하이드록시메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술팜논: THF (5 mL) 중 (*R*)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(2-(((트리이소프로필실릴)옥시)메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술팜논 (합성은 실시예 30 에 관해 기재된 것과 유사하며, Intermed. **FF** 로부터 유도된다) (0.081 g, 0.14 mmol) 의 용액에 HF 피리딘, 30% (HF 약 70%, 1.3 mL) 을 첨가하고, 결과로 얻은 혼합물을 RT 에서 1 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL) 에 붓고, 15 min 동안 격렬히 교반했다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 역상 C18 크로마토그래피 (0.1% TFA / H₂O 중 10 - 100% MeCN) 를 통해 정제했다. 조합된 분획을 포화 수성 NaHCO₃ 의 첨가에 의해 알칼리성으로 만들고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 (0.052 g, 88% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 - 8.50 (m, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 2 H), 5.74 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.12 - 4.27 (m, 1 H), 3.96 (br dd, $J = 11.42$, 3.64 Hz, 1 H), 3.81 (br d, $J = 13.05$ Hz, 1 H), 3.61 - 3.77 (m, 2 H), 3.51 (td, $J = 11.92$, 3.01 Hz, 1 H), 3.19 - 3.36 (m, 8 H), 1.27 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H); MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 요구치 : 416, 실측치 : 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 53



(*R*)-((2-(2-(플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰

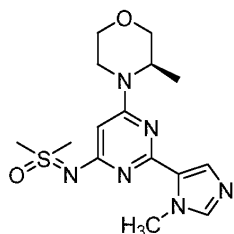


(*R*)-((2-(2-(플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다조1-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ⁶-술폰: 디옥산 (5 mL) 중 Int. D (0.152 g, 0.499 mmol), 2-(2-(플루오로메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다조 (0.090 g, 0.60 mmol), 소듐 *tert*-부톡사이드 (0.086 g, 0.90 mmol) 및 *t*-BuBrettPhos Palladacycle G3 (0.021 g, 0.025 mmol) 의 혼합물을 N_2 의 스트림으로 5 분 동안 탈기하고, 결과로 얻은 혼합물을 80 °C 로 18 h 동안 가열했다.

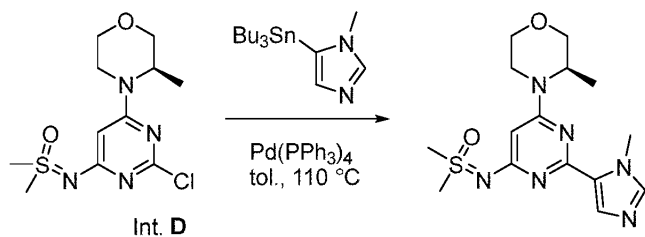
반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 겔 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 중 10% CH_3CN) 를 통해 정제하여 실리카 표제 화합물 (102 mg, 49% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.40 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.77 (br d, $J = 7.53$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.46 (m, 2 H), 5.85 - 6.16 (m, 2H), 5.74 (s, 1 H), 4.22 (br d, $J = 4.52$ Hz, 1 H), 3.80 - 4.02 (m, 2 H), 3.60 - 3.79 (m, 2 H), 3.52 (td, $J = 11.92$, 3.01 Hz, 1 H), 3.14 - 3.39 (m, 7 H), 1.27 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H); MS (ES^+) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 요구치 : 418, 실측치 : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 54



[1434] (R)-디메틸((2-(1-메틸-1*H*-이미다조1-5-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논



[1435]

[1436] (R)-디메틸((2-(1-메틸-1*H*-이미다조1-5-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)-λ⁶-술폰논: 톨루엔 (820 μ l) 중 Int. D (50 mg, 0.164 mmol), 1-메틸-5-(트리부틸스타닐)-1*H*-이미다졸 (77 mg, 0.20 mmol) 의 용액을 N₂ 으로 1 분 동안 탈기했다. Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.016 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 으로 부가적 30 초 동안 탈기하고, 반응 혼합물을 110 °C 에서 16 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 RT 으로 냉각시키고, CELITE® 를 통해 여과하고, CH₂Cl₂ 로 세정하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 질량-유발 분취용 HPLC (이동상: A = 0.1% TFA / H₂O, B = 0.1% TFA / MeCN; 구배: B = 0 - 30%; 20 min; 칼럼: XBridge C18, 5 μ m, 19 mm x 150 mm) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.4 mg, 6% 수율) 을 백색 고체로서 수득했다.

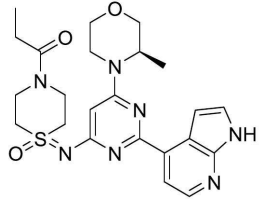
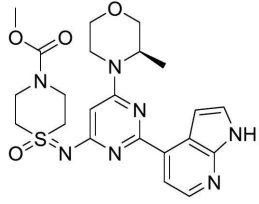
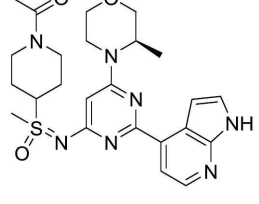
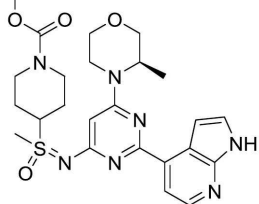
¹H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (td, *J* = 11.9, 3.1 Hz, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.32 – 3.23 (m, 오버랩 MeOH, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES⁺) C₁₅H₂₂N₆O₂S 요구치 : 350, 실측치: 351 [M+H]⁺.

[1437]

[1438] 표 2 에서 보고되는 화합물을 이전에 공개된 실시예에 관해 기재된 방법을 사용하여 합성했다. 적당한 스폭 시민을 중간체 C 에 관해 기재된 바와 같이 제조했다.

표 2

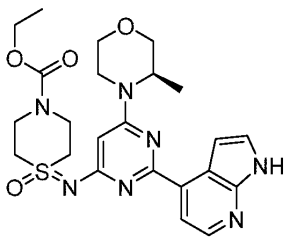
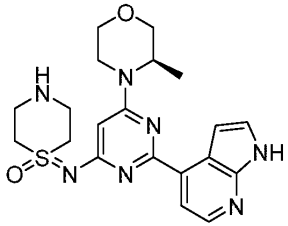
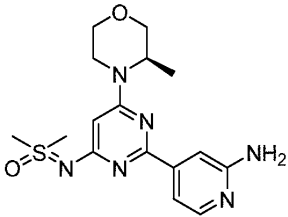
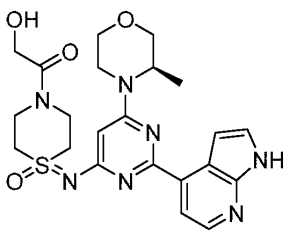
표 2. 실시예 화합물 55-125.

Ex	구조	IUPAC 명칭	MWt	[M+H]	Ex. 방법
55		(R)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1-옥사이드-1λ ⁶ -티오모르폴리노)-프로판-1-온	483	484	12
56		메틸 (R)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1λ ⁶ -티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드	485	486	12
57		(1-아세틸피페리딘-4-일)(메틸)((6-((R)-3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	497	498	12
58		메틸 4-(S-메틸-N-(6-((R)-3-메틸-모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)-술폰이미도일)-피페리딘-1-카복실레이트	513	514	12

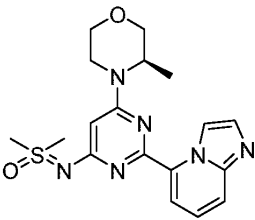
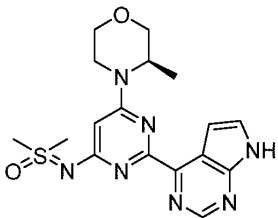
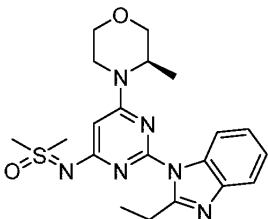
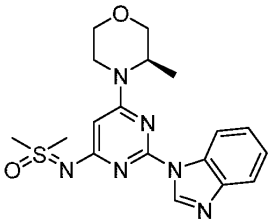
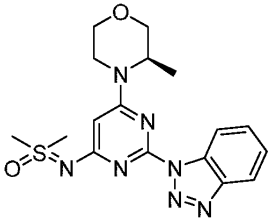
[1439]

59		메틸((6-((<i>R</i>)-3-메틸모르폴리노)-2-(1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)(1-프로피오닐피페리딘-4-일)-λ ⁶ -술파논	511	512	12
60		메틸((6-((<i>R</i>)-3-메틸모르폴리노)-2-(1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)(옥세탄-3-일)-λ ⁶ -술파논	428	429	12
61		(<i>R</i>)-시클로프로필(1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1-옥사이드-1λ ⁶ -티오모르폴리노)메탄	495	496	12
62		(<i>R</i>)-2-메톡시-1-(1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1-옥사이드-1λ ⁶ -티오모르폴리노)에탄-1-온	499	500	12
63		이소프로필 (<i>R</i>)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1λ ⁶ -티오모르폴린-4-카복실레이트 1-	513	514	12

[1440]

		옥사이드			
64		에틸 (R)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1λ ⁶ -티오모르폴린-4-카복실레이트 1-옥사이드	499	500	12
65		(R)-1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1λ ⁶ -티오모르폴린 1-옥사이드	427	428	12
66		(R)-((2-(2-아미노피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	362	363	24
67		(R)-2-하이드록시-1-(1-((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3- <i>b</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-1-옥사이드-1λ ⁶ -티오모르폴리노)에탄-1-온	485	486	12

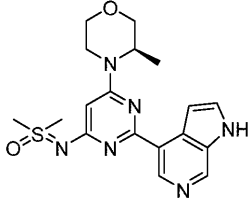
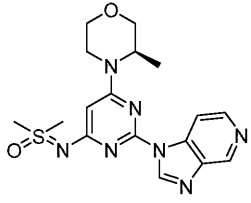
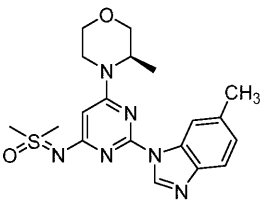
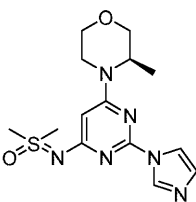
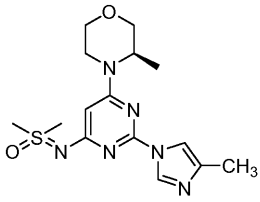
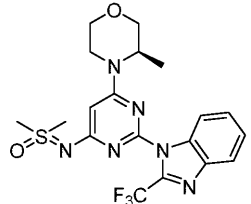
[1441]

68		(R)-((2-(이미다조[1,2- <i>a</i>]피리딘-5-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)-이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	386	387	25
69		(R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(7 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	387	388	11
70		(R)-((2-(2-에틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	414	415	30
71		(R)-((2-(1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	386	387	30
72		(R)-((2-(1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]-[1,2,3]트리아졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	387	388	30

[1442]

73		(R)-((2-(6-플루오로-1H-인다졸-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	404	405	25
74		(R)-((2-(3-하이드록시-페닐)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	362	363	24
75		(R)-((2'-아미노-6-(3-메틸모르폴리노)-[2,5'-바이피리미딘]-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	363	364	24
76		(R)-((2-(2-이소프로필-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	428	429	30
77		(R)-((2-(6-아미노-피리딘-3-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	362	363	24

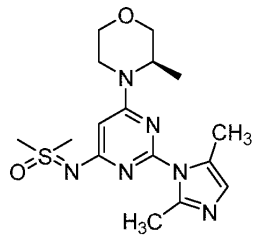
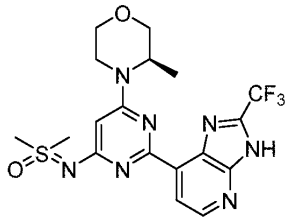
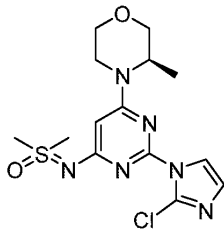
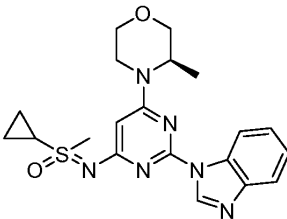
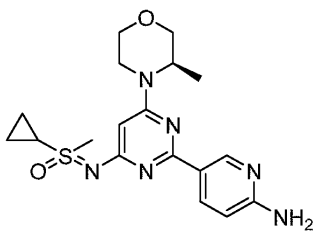
[1443]

78		(R)-디메틸((6-(3- 메틸모르폴리노)-2- (1H-피롤로[2,3- <i>c</i>]- 피리딘-4-일)피리미딘- 4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	386	387	25
79		(R)-((2-(1H- 이미다조[4,5- <i>c</i>]피리딘- 1-일)-6-(3-메틸- 모르폴리노)피리미딘- 4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ - 술파논	387	388	36
80		(R)-디메틸((2-(6-메틸- 1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1- 일)-6-(3- 메틸모르폴리노)- 피리미딘-4-일)이미노)- λ ⁶ -술파논	400	401	34
81		(R)-((2-(1H-이미다졸-1- 일)-6-(3-메틸- 모르폴리노)피리미딘- 4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ - 술파논	336	337	30
82		(R)-디메틸((2-(4-메틸- 1H-이미다졸-1-일)-6- (3-메틸모르폴리노)- 피리미딘-4-일)이미노)- λ ⁶ -술파논	350	351	30
83		(R)-디메틸((6-(3- 메틸모르폴리노)-2-(2- (트리플루오로메틸)- 1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-1- 일)피리미딘-4-일)- 이미노)-λ ⁶ -술파논	454	455	34

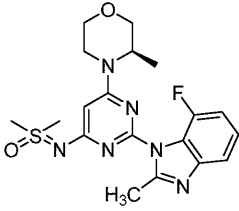
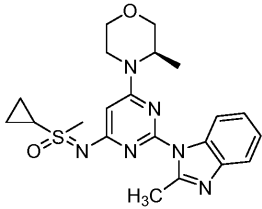
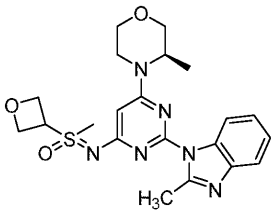
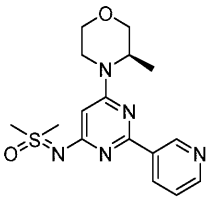
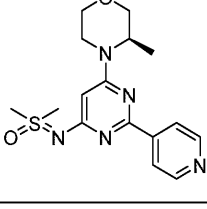
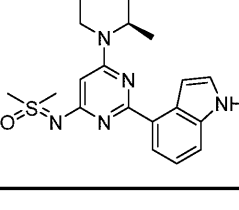
[1444]

84		(R)-((2-(4,5-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)-이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	364	365	30
85		(R)-((2-(1H-인다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	386	387	30
86		(R)-((2-(2-(디플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	436	437	34
87		(R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	484	485	25
88		(R)-((2-(6-플루오로-1H-인돌-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	403	404	11

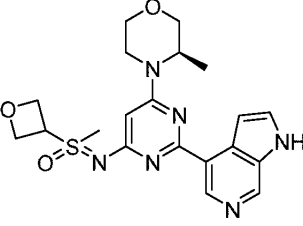
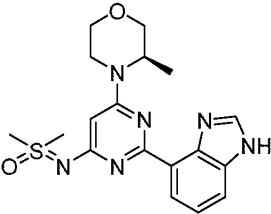
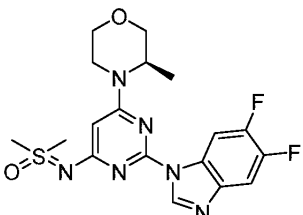
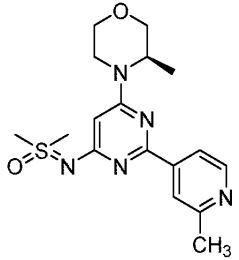
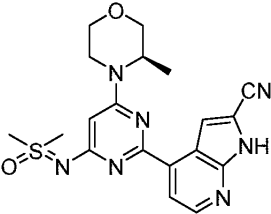
[1445]

89		(R)-((2-(2,5-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	364	365	30
90		(R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(2-(트리플루오로메틸)-3H-이미다조[4,5- <i>b</i>]-피리딘-7-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	455	456	34
91		(R)-((2-(2-클로로-1H-이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	370	371	30
92		((2-(1H-벤조[<i>d</i>]-이미다졸-1-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-(시클로프로필)(메틸)-λ ⁶ -술파논	412	413	29
93		((2-(6-아미노피리딘-3-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)-λ ⁶ -술파논	388	389	24

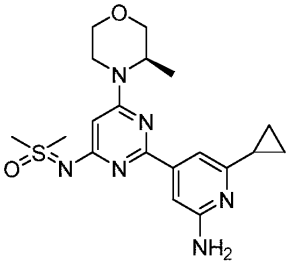
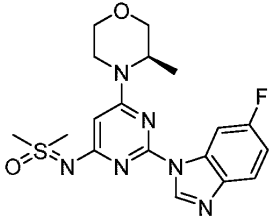
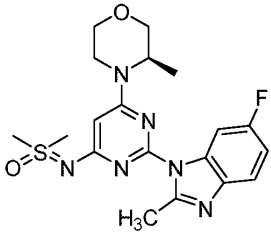
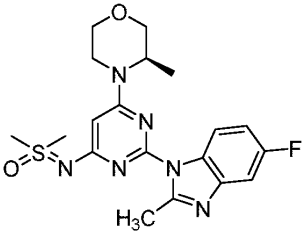
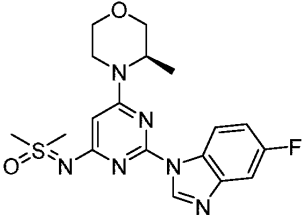
[1446]

94		(R)-((2-(7-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	418	419	34
95		시클로프로필(메틸)((2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	426	427	29
96		메틸((2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(옥세탄-3-일)-λ ⁶ -술파논	442	443	29
97		(R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(피리딘-3-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	347	348	10
98		(R)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	347	348	10
99		(R)-((2-(1H-인돌-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	385	386	11

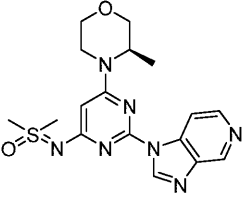
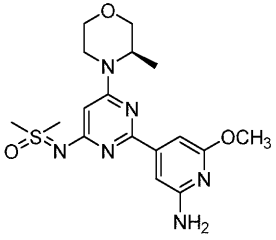
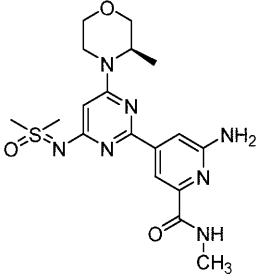
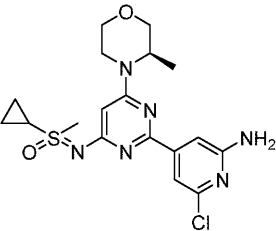
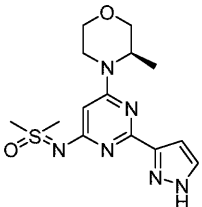
[1447]

100		메틸((6-((<i>R</i>)-3-메틸모르폴리노)-2-(1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>c</i>]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)아미노)(옥세탄-3-일)-λ ⁶ -술파논	428	429	11
101		(<i>R</i>)-((2-(1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]-이미다졸-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)아미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	386	387	10
102		(<i>R</i>)-((2-(5,6-디플루오로-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)아미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	422	423	29
103		(<i>R</i>)-디메틸((6-(3-메틸모르폴리노)-2-(2-메틸피리딘-4-일)-피리미딘-4-일)아미노)-λ ⁶ -술파논	361	362	10
104		(<i>R</i>)-4-(4-((디메틸(옥소)-16-술파닐리덴)아미노)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-2-일)-1 <i>H</i> -피롤로[2,3- <i>b</i>]피리딘-2-카보니트릴	411	412	11

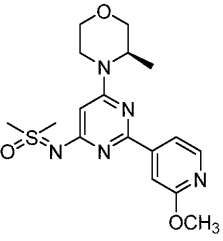
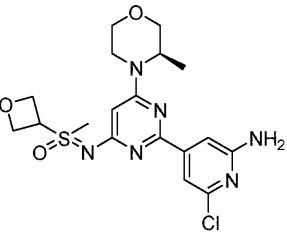
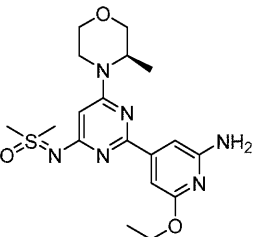
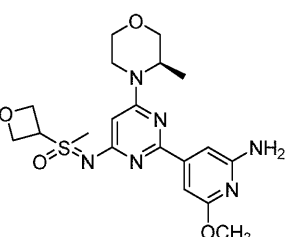
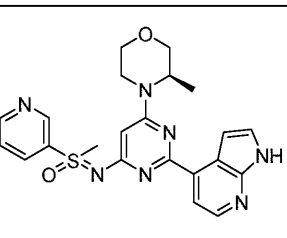
[1448]

105		(R)-((2-(2-아미노-6-시클로프로필피리딘-4-일)-6-(3-메틸-모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	402	403	14
106		(R)-((2-(6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	404	405	35
107		(R)-((2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	418	419	35
108		(R)-((2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	418	419	35
109		(R)-((2-(5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-(3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-디메틸-λ ⁶ -술파논	404	405	35

[1449]

110		(R)-((2-(1H-이미다조- [4,5- <i>c</i>]피리딘-1-일)-6- (3-메틸모르폴리노)- 피리미딘-4-일)이미노)- 디메틸-λ ⁶ -술파논	387	388	35
111		(R)-((2-(2-아미노-6- 메톡시피리딘-4-일)-6- (3-메틸모르폴리노)- 피리미딘-4-일)이미노)- 디메틸-λ ⁶ -술파논	392	393	17
112		(R)-6-아미노-4-(4- ((디메틸(옥소)-λ ⁶ - 술판일리덴)아미노)-6- (3-메틸모르폴리노)- 피리미딘-2-일)-N-메틸- 피콜린아미드	419	420	50
113		((2-(2-아미노-6- 클로로피리딘-4-일)-6- ((R)-3-메틸- 모르폴리노)피리미딘- 4-일)이미노)(시클로- 프로필)(메틸)-λ ⁶ - 술파논	422	423	13
114		(R)-디메틸((6-(3- 메틸모르폴리노)-2- (1H-피라졸-3-일)- 피리미딘-4-일)이미노)- λ ⁶ -술파논	336	337	10

[1450]

115		(R)-((2-(2-메톡시- 피리딘-4-일)-6-(3-메틸- 모르폴리노)피리미딘- 4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ - 술파논	377	378	10
116		((2-(2-아미노-6- 클로로피리딘-4-일)-6- ((R)-3-메틸- 모르폴리노)피리미딘- 4-일)이미노)(메틸)- (옥세탄-3-일)-λ ⁶ - 술파논	438	439	13
117		(R)-((2-(2-아미노-6- 에톡시피리딘-4-일)-6- (3-메틸모르폴리노)- 피리미딘-4-일)이미노)- 디메틸-λ ⁶ -술파논	406	407	17
118		((2-(2-아미노-6- 메톡시피리딘-4-일)-6- ((R)-3-메틸- 모르폴리노)피리미딘- 4-일)이미노)(메틸)- (옥세탄-3-일)-λ ⁶ - 술파논	434	435	17
119		메틸((6-((R)-3- 메틸모르폴리노)-2- (1H-피롤로[2,3-b]- 피리딘-4-일)피리미딘- 4-일)이미노)(피리딘-3- 일)-λ ⁶ -술파논	449	450	16

[1451]

120		메틸(1-메틸-1H-피라졸-4-일)((6-((R)-3-메틸모르폴리노)-2-(1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-4-일)피리미딘-4-일)이미노)-λ ⁶ -술파논	452	453	16
121		(R)-1-((2-(6-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)테트라하이드로-1H-1λ ⁶ -티오펜 1-옥사이드	446	447	19
122		(R)-((2'-아미노-6-(3-메틸모르폴리노)-[2,4'-바이피리미딘]-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	363	364	25
123		(R)-((2-(2-하이드록시피리딘-4-일)-6-(3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)디메틸-λ ⁶ -술파논	363	364	10
124		((2-(1H-벤조[d]-이미다졸-1-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)-피리미딘-4-일)이미노)-(메틸)(옥세탄-3-일)-λ ⁶ -술파논	428	429	29

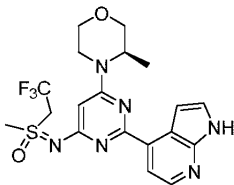
[1452]

125		((2-(2-아미노-6-메톡시피리딘-4-일)-6-((R)-3-메틸모르폴리노)피리미딘-4-일)이미노)(시클로프로필)(메틸)-λ ⁶ -술파논	418	419	18
-----	--	---	-----	-----	----

[1453]

[1454]

ATR 저해제로서의 실시예 1-125의 화합물의 활성은 하기 어세이에서 예시된다. 아직 제조 및 / 또는 시험되지 않은, 아래 열거된 다른 화합물은 이 어세이에서도 활성을 가질 것으로 예측된다.

구조	IUPAC 명칭
	메틸 2,2,2-트리플루오로에틸 ({6-[(3R)-3-메틸모르폴린-4-일]-2-{1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일}피리미딘-4-일}이미노)-λ ⁶ -술파논

[1455]

[1456]

ATR / ATRIP 효소 어세이

[1457]

인간 전장 FLAG-TEV-ATR 및 His₆-ATRIP 를 HEK293 세포에서 동시발현시켰다. 세포 펠렛 (20 g) 을 수확하고, 100 mL 의 용해 완충액 (20 mM Tris-HCl pH 7.5 실온에서, 137 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1 mM DTT, 1% (v / v) Tween-20, 0.1% (v / v) NP-40, 완전 프로테아제 저해제 카테일 정제, 포스파타아제 저해제 카테일 정제, 2 mM MgCl₂, 0.2 mM EDTA, 및 1 mM ATP) 에 용해시켰다. 초음파처리 및 원심분리 후에, 상청액을 완충액 A (20 mM Tris-HCl pH 7.5 실온에서, 137 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1 mM DTT, 2 mM MgCl₂, 및 0.2 mM EDTA) 에서 예비-평형화시킨 1 mL 의 항-FLAG 수지 (Sigma Catalog #A2220) 와 함께 4℃ 에서 3 시간 동안 인큐베이션했다. 샘플을 칼럼 내로 로딩하고, 그 후 완충액 A 로 3 회 세정했다. 단백질을 후속적으로 2 ml 의 완충액 B (완충액 A + 200 μg / ml 3xFLAG 펩티드) 로 용출시켰다.

[1458]

이러한 ATR / ATRIP 복합체에서 ATR 촉매 활성을 저해하는 새로운 화학 물질의 능력을 칼리퍼-기반 어세이를 사용하여 평가했다. 2x 효소 용액 (즉, 4 nM 효소) 을 1x 키나아제 반응 완충액 (25 mM HEPES pH 8, 0.0055% Brij-35, 10 mM MnCl₂, 및 1 mM DTT) 을 사용하여 제조했다. 그 후 2 μM ATP 가 보충된 1x 키나아제 반응 완충액 중 10μM FAM-표지된 RAD17 펩티드 (GL Biochem, Catalog # 524315) 로 이루어지는 2x 펩티드 용액을 제조했다. 10 μl 의 2x 효소 용액을 100% DMSO 중 60 nL 의 시험 화합물 (~ 3x 계열 희석) 을 함유하는 어세이 플레이트로 옮겼다. 28℃ 에서 30 분 인큐베이션 후에, 10 μl 의 2x 펩티드 용액을 그 후 동일한 어세이 플레이트로 옮겼다. 반응물을 28℃ 에서 6 시간 동안 인큐베이션했다. 30 μl 의 정지 완충액 (100 mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij-35, 0.2% Coating-3 Reagent (PerkinElmer, Catalog # PN760050), 및 50 mM EDTA) 을 첨가한 후에, 데이터를 칼리퍼 기구에서 수집했다. 전환 값을 하기 등식을 통해 저해 값으로 변환시켰다: % 저해 = (최대-전환) / (최대-최소)*100, 식에서 "최대" 는 DMSO 컨트롤에 해당하고, "최소" 는 낮은 컨트롤에 해당한다. IC₅₀ 값을하기 XLFit 등식에 따라 계산했다: Y = 최저 + (최고-최저) / 1+(IC₅₀ / X)^{구배}).

[1459]

pCHK1 세포 어세이

[1460]

ATR 키나아제의 저해제는 DNA 손상을 유도하는데 사용되는 화학물질, 4-니트로퀴놀린 N-옥사이드의 첨가 후에, Serine 345 에서 다운스트림 표적 Chk1 키나아제 ATR-추진되는 인산화의 저해에 효과적이다. 본원에 기재된 ATR 의 저해제에 대한 세포 IC₅₀ 을 HT-29 직장결장 선암종 세포에서 측정했다. HT-29 세포를 가습 인큐베이터 (37 °C, 5% CO₂, 및 주위 O₂) 를 사용하여 10% 소 태아 혈청 (Sigma Catalog #F2442) 및 1X 페니실린-스트렙토마이신 (Gibco Catalog #15140-122) 이 보충된 McCoy's 5A 배지 (ATCC Catalog #30-2007) 에서 관습적으로 유지했다.

[1461]

CHK1 (p-Ser345) ALPHASCREEN® SUREFIRE® 어세이를 위한 준비에서, 세포를 수확하고 10% 소 태아 혈청 및 1X 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 McCoy's 5A 배지에 재현탁시켰다. 세포를 384-웰 검은색 CELLSTAR® 조직 배양 플레이트 (VWR Catalog #89085-314) 상에 밀도 13,000 세포 / 웰 로 부피 40 μl 로 시딩했다. 마이크로플레이트를 하룻밤 (대략 20 시간) 37 °C 에서 5% CO₂ 및 주위 O₂ 와 함께 인큐베이션했다. 시험 화합물의 스톱 용액을 100% DMSO (Sigma, Catalog #D2650) 중에 제조하고, 100% DMSO 를 사용하여 1:3 계열 희석했다. 화합물을 부가적으로 배양 배지 중에 1:33 희석하고, 10 μl / 웰 을 조직 배양 플레이트로 옮겼다. 화합물 첨가 후에 마이크로플레이트를 37 °C 에서 90 분 동안 인큐베이션했다. 배지 중에 희석된 (최종 농도 12 μM) 10 μl 의 4-니트로퀴놀린 N-옥사이드 (Sigma Aldrich Catalog #N8141-1G) 를 조직 배양 플레이트에 첨가하고 37 °C 에서 120 분 동안 인큐베이션했다. 세포를 그 후 PBS 로 세정하고, 물 중에 1x 로 희석된

10 μ l / 웰 SUREFIRE® 키트 용해 완충액 (PerkinElmer Catalog #TGRCHK1S50K) 을 사용하여 용해시키면서, 오르비탈 셰이커에서 500 rpm 에서 20 min 동안 RT 에서 혼합했다. 용해물을 -20 °C 에서 하룻밤 동결시켰다.

[1462]

4 μ l / 웰 의 용해물을 그 후 조직 배양 플레이트로부터 384-웰, 백색, 낮은 부피, PROXIPLATE™ (PerkinElmer Catalog #600828) 로 옮겼다. SUREFIRE® 키트 활성화 완충액 (PerkinElmer Catalog #TGRCHK1S50K) 및 ALPHASCREEN® 단백질 A 수용체 비드 (PerkinElmer Catalog #6760617R) 를 SUREFIRE® 키트 반응 완충액 (PerkinElmer Catalog #TGRCHK1S50K) 중에 희석시켜 제조된, 5 μ l / 웰 의 수용체 비드 용액을 은은한 조명 하에 용해물에 첨가하고, 실온에서 120 min 동안 인큐베이션했다. SUREFIRE® 키트 희석 완충액 (PerkinElmer Catalog #TGRCHK1S50K) 중에 ALPHASCREEN® 스트렙타비딘 공여자 비드 (PerkinElmer Catalog #6760617R) 를 용해시켜 제조된, 2uL / 웰 의 공여자 비드 용액을 은은한 조명 하에 첨가하고, 실온에서 부가적 120 분 동안 인큐베이션했다. pCHK1 ALPHASCREEN® 신호를 ENVISION® 플레이트 리더 (PerkinElmer) 를 사용하여 측정했다. IC₅₀ 값을 4-파라미터 로지스틱 곡선 핏 (four-parameter logistic curve fit) 을 사용하여 Genedata Screener 소프트웨어를 사용하여 계산했다. 각각의 화합물 농도에 대한 컨트롤의 퍼센트를 하기 식에 의해 계산했다: $100 * (\text{화합물} - \text{최소}) / (\text{최대} - \text{최소})$, 식에서 "최대" 는 높은 컨트롤, DMSO 이고, "최소" 는 낮은 컨트롤, 5uM ATR 저해제이다.

표 3

표 3. ATR / ATRIP 효소 IC₅₀ 값

N.A. = 해당 없음

Ex	ATR- ATRIP IC ₅₀ , nM	pCHK1 IC ₅₀ (nM)
1	1	46
2	5	64
3	2	44
4	8	86
5	3	48
6	N.A.	212
7	4	77
8	N.A.	167
9	N.A.	136
10	26	909
11	7	17
12	4	56
13	104	73
14	122	463
15	182	335
16	3	20
17a	4	38
17b	7	61
18a	258	408
18b	71	49
19	8	131
20	67	798
21	21	311
22	77	669
23	31	1718
24	36	1986

Ex	ATR- ATRIP IC ₅₀ , nM	pCHK1 IC ₅₀ (nM)
25	22	39
26	81	131
27	405	1855
28	246	575
29	10	92
30	3	47
31	1.6	14
32	259	10000
33	47	1617
34	3	895
35	195	1177
36	50	4668
37	306	87
38a	0.7	56
38b	1.4	563
39a	48	26
39b	525	1356
40a	0.8	402
40b	0.3	30
41a	15	945
41b	0.8	28
42a	31	25
42b	284	940
43a	153	44
43b	387	399
44a	6	902

[1463]

Ex	ATR- ATRIP IC ₅₀ , nM	pCHK1 IC ₅₀ (nM)
44b	0.4	18
45a	110	65
45b	419	431
46a	8	179
46b	1	8
47	3	1372
48	34	263
49	159	7586
50	486	8232
51	55	439
52	0.9	44
53	0.5	14
54	978	3033
55	4	61
56	2	27
57	15	202
58	15	175
59	21	183
60	4	41
61	3	77
62	5	89
63	4	169
64	2	68
65	20	372
66	207	198
67	3	168
68	244	1448
69	59	676

Ex	ATR- ATRIP IC ₅₀ , nM	pCHK1 IC ₅₀ (nM)
70	3	48
71	2	138
72	23	4414
73	27	2317
74	73	6099
75	63	1668
76	17	408
77	135	3385
78	5	22
79	233	6070
80	6	720
81	353	219
82	134	670
83	45	1569
84	158	1828
85	20	7684
86	0.4	28
87	316	164
88	2	58
89	435	653
90	1072	133
91	334	228
92	4	46
93	115	48
94	326	10000
95	0.9	20
96	3	57
97	208	776

[1464]

Ex	ATR-ATRIP IC ₅₀ , nM	pCHK1 IC ₅₀ (nM)
98	117	252
99	3	99
100	3	26
101	17	158
102	10	904
103	218	1217
104	88	244
105	14	757
106	3	351
107	7	339
108	2	110
109	2	341
110	143	4326

Ex	ATR-ATRIP IC ₅₀ , nM	pCHK1 IC ₅₀ (nM)
111	123	273
112	205	4888
113	72	51
114	480	1113
115	307	3623
116	105	58
117	277	564
118	158	136
119	17	175
120	26	250
121	24	133
122	594	6478
123	821	>10000

[1465]

[1466]

마우스 이종이식에서의 항-종양 효과

[1467]

종양 성장에 대한 화합물 **1**, **39a**, **30**, 및 **18b**의 효과를 LoVo (인간 결장직장) 마우스 이종이식 모델에서 평가했다. 암컷 CD1 누드 마우스의 오른쪽 옆구리에 LoVo 세포 (1 백만 세포 / 100 ul PBS+100 ul Matrigel; 세포를 ATCC로부터 구입하고, ATCC의 가이드라인에 따라 배양했다)의 현탁액을 피하 주사했다. 이식 후에, 종양 부피 (TV)를 매주 측정하고, 부피 200-250 mm³의 종양을 보유하는 마우스를 각각 5 내지 10 마리 마우스의 처리군으로 무작위배정했다. 마우스를 경구 위관영양법에 의해, 하루에 한 번 21 일 동안 비히클 또는 **1**, **39a**, **30**, 및 **18b**를 표 4에 보고된 투여량으로 투여했다. 투여량을 개별 동물의 체중 (BW)까지 투여 부피 10 mL/Kg로 확장했다. 연구의 지속시간 전체 동안 종양 성장을 칼리퍼 측정에 의해 평가하고, 처리 응답을 하기에 의해 확인했다: 퍼센트 종양 성장 저해 (%TGI; TGI% = 100-([TV_{종료-처리}-TV_{시작-처리}]/[TV_{종료-컨트롤}-TV_{시작-컨트롤}]))로서 계산됨; 식에서 TV_{종료-처리}, TV_{시작-처리}, TV_{종료-컨트롤} 및 TV_{시작-컨트롤}은 연구 종료시 및 시작시 각각 화합물 처리군 및 컨트롤군에 대한 종양 종양 부피이다. 마우스 체중을 격주로 측정하고, 제 1 일로부터의 평균 BW 변화의 백분율로서 보고했다. 유의한 종양 성장 저해가 모든 화합물에 관해, 표 4에 제시된 바와 같이 관찰되었으며, 체중 상실이 없었다.

표 4

표 4. CD1 누드 마우스에서 LoVo 이종이식 모델에서의 항-종양 효과

Ex.	투여량 (mg/Kg)	종양 성장 억제율 % (TGI %; 21 일)	체중 변화 % (BW %; 21 일)
1	100	96*	+9.8
39a	25	59*	+0.9
30	10	73*	+7.3
18b	10	81*	+0.4

* = p < 0.05 **, 양측검정;

[1468]

- [1469] 본 출원에서 언급된 모든 미국 또는 외국 참고문헌, 특허 또는 출원은 그 전문이 본원에 기재된 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 모순이 발생하는 경우에는, 본원에 문헌적으로 개시된 내용이 우선한다.
- [1470] 상기 설명으로부터, 당업자는 본 공개의 본질적 특징을 용이하게 확인할 수 있고, 본 공개의 주제 및 범위에서 벗어나지 않으면서, 다양한 용도 및 조건에 맞게 조정하기 위해서 공개의 다양한 변화 및 변경을 만들 수 있다.